METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE



Publication number: WO02055693

Publication date: 2002-07-18

Inventor: KREUTZER ROLAND (DE); LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE); HADWIGER PHILIPP (DE)

Applicant: RIBOPHARMA AG (DE): KREUTZER ROLAND (DE):

LIMMER STEPHAN (DE); ROST SYLVIA (DE);

HADWIGER PHILIPP (DE)

Classification: - international:

C12N15/09: A61K9/127: A61K31/7105: A61K31/7115: A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00;

A61P5/00: A61P9/00: A61P25/28: A61P31/12: A61P33/06; A61P35/00; A61P35/04; A61P37/02; A61P43/00: C07H21/02: C12N15/11: A61K38/00: C12N15/09; A61K9/127; A61K31/7105; A61K31/7115; A61K31/7125; A61K47/34; A61K47/48; A61K48/00; A61P5/00; A61P9/00; A61P25/00; A61P31/00; A61P33/00; A61P35/00; A61P37/00; A61P43/00;

C07H21/00; C12N15/11; A61K38/00; (IPC1-7):

C12N15/11

- European: C12N15/11B7

Application number: WO2002FP00152 20020109

Priority number(s): DE20011000586 20010109; DE20011055280 20011026;

DE20011058411 20011129: DE20011060151 20011207

Also published as:

WO02055693 (A3) EP1352061 (A3) EP1352061 (A2) US2004175703 (A1) EP1352061 (A0)

more >>

Cited documents:

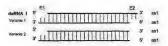
WO0044895 WO9805770 WO9932619 WO0044914 WO9401550

more >>

Report a data error here

Abstract of WO02055693

The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell. comprising the following steps: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA I) which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (as1) or at least one section of the one strand (as1) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



(DE).



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 18, Juli 2002 (18.07.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

| (51) | Internationale Patentklassifikation7: | C12N 15/11 |
|------|---------------------------------------|----------------|
| (21) | Internationales Aktenzeichen: | PCT/EP02/00152 |

WO 02/055693 A2

LIMMER, Stephan [DE/DE]: Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätssasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsses 30, 95447 Bayreuth

- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/00153
 (22) Internationales Anneldedatum:
- (74) Anwalt: GASSNER, Wolfgang: Nägelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

- (25) Einreichungssprache:
- Deutsch (

9. Januar 2002 (09.01.2002)

US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(26) Veröffentlichungssprache:
(30) Angaben zur Priorität:

101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE 101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE 101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE 101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE

- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, I.S, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, U.G, ZM, ZW), curasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, TI, UJ, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BI, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KREUTZER, Roland [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

- (54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE
- (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINE ZIELGENS



(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a target gene in a cell, comprising the following species: introduction of an amount of at least one dual-stranded ribonucleic acid (dsRNA) to which is sufficient to inhibit the expression of the target gene. The dsRNA thas a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand of the target gene. The dsRNA has not vertain of the one strand (asl.) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target year. The dsRNA has not vertain on the end (B1) of dsRNA to fromed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hennung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte: Einführen mindestens einer doppelstängigen Riborukleinsünre (deRNA 1) in einer zur Hennung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wobei die daRNA 1 eine doppelsträngige aus Richtstens 49 aufeinanderfolgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementiar zum Rims-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA 1 einen aus 1 bis 4 Nukeotiden gebildeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A2



Veröffentlicht:

veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens

Die Erfindung betrifft ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens.

5

20

25

30

Aus der WO 99/32619 sowie der WO 00/44895 sind Verfahren zur Hemmung der Expression von medizinisch oder biotechnologisch interessanten Genen mit Hilfe einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA) bekannt. Die bekannten Verfahren sind zwar 10 hoch effektiv. Es besteht gleichwohl das Bedürfnis, deren Effizienz weiter zu steigern.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, die Nachteile nach dem Stand der Technik zu beseitigen. Es sollen insbesondere 15 ein Verfahren, eine Verwendung und ein Medikament angegeben werden, mit denen eine noch effizientere Hemmung der Expression eines Zielgens erreichbar ist.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1, 41 und 81 gelöst. Vorteilhafte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Merkmalen der Ansprüche 2 bis 40, 42 bis 80 und 82 bis 120.

Mit den erfindungsgemäß beanspruchten Merkmalen wird überraschenderweise eine drastische Erhöhung der Effektivität der Hemmung der Expression eines Zielgens in vitro und in vivo erreicht. Durch die besondere Ausbildung der Enden der dsRNA kann sowohl deren Effizienz bei der Vermittlung der hemmenden Wirkung auf die Expression eines Zielgens als auch deren Stabilität gezielt beeinflusst werden. Durch die Vergößerung der Stabilität wird die wirksame Konzentration in der Zelle erhöht

Unter einem "Zielgen" im Sinne der Erfindung wird der DNA-Strang der doppelsträngigen DNA in der Zelle verstanden, wel-35 cher koplementär zu einem bei der Transkription als Matritze dienenden DNA-Strang einschließlich aller transkibierten Bereiche ist. Bei dem "Zielgen" handelt es sich also im allgemeienen um den Sinnstrang. Der eine Strang bzw. Antisinnstrang (asl) kann komplementär zu einem bei der Expression des Zielgens gebildeten RNA-Transkipt oder deren Prozessierungsprodukt, z.B. eine mRNA, sein. Unter "Einführen" wird die Aufnahme in die Zelle verstanden. Die Aufnahme kann durch die Zelle selbst erfolgen; sie kann auch durch Hilfsstoffe oder Hilfsmittel vermittelt werden. Unter einem "Überhang" wird ein endständiger einzelsträngiger Überstand verstanden, welcher nicht nach Watson & Crick gepaarte Nukleotide aufweist. Unter einer "doppelsträngigen Struktur" wird eine Struktur verstanden, bei der die Nukleotide der Einzelstränge im Wesentlichen nach Watson & Crick gepaart sind. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung kann eine doppelsträngige Struktur auch einzelne Fehlpaarungen ("Mismatches") aufweisen.

Nach einer besonderes vorteilhaften Ausgestaltung weist die deRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs bzw. Antisinnstrangs asl und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs bzw.

20 Sinnstrang ssl auf. Die dsRNA I kann auch an einem Ende glatt ausgebildet sein. In diesem Fall befindet sich das glatte Ende vorteilhafterweise auf der Seite der dsRNA I, die das 5'-Ende des einen Strangs (Antsinnstrang; asl). In dieser Ausbildung zeigt die dsRNA I einerseits eine sehr gute Effektivität und andererseits eine hohe Stabilität im lebenden Organismus. Die Effektivität insgesamt in vivo ist hervorragend. Der Überhang ist zweckmäßigerweise aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise aus 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet.

15

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal kann die Effektivität des Verfahrens weiter erhöht werden, wenn zumindest eine
entsprechend der erfindungsgemäßen dsRNA I ausgebildete weitere dsRNA II in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine
Strang oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs der
doppelsträngigen Struktur der dsRNA I komplementär zu einem
ersten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist, und wobei

ein weiterer Strang oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs der doppelsträngigen Struktur der weiteren dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich des Sinnstrangs des Zielgens ist. Die Hemmung der Expression des Zielgens ist in diesem Fall deutlich gesteigert. Der erste und der zweite Bereich können abschnittsweise überlappen, aneinander grenzen oder auch voneinander beabstandet sein.

Es hat sich weiter als vorteilhaft erwiesen, wenn die dsRNA I und/oder die weitere dsRNA II eine Länge von weniger als 25 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweisen. Als besonders effektiv hat sich eine Länge im Bereich zwischen 19 und 23 Nukleotidpaaren erwiesen. Die Effizienz kann weiter gesteigert werden, wenn an den vorzugsweise aus 19 bis 23 Nu15 kleotidpaaren gebildeten Doppelsträngen einzelsträngige Überhänge von 1 bis 4 Nukleotiden vorhanden sind.

Das Zielgen kann nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal eine der in dem anhängenden Seguenzprotokoll wiedergegebenen 20 Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweisen. Es kann auch aus der folgenden Gruppe ausgewählt sein: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene zur Expression von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-25 ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen sowie Gene zur Expression des EGF-Rezeptors. Beim Zielgen kann es sich insbesondere um das MDR1-Gen handeln. Es kann in diesem Zusammenhang eine der Sequenzen SQ141 - 173 bestehende bzw. ein aus jeweils zusammen-30 gehörenden Antisinn (as) - und Sinnseguenzen (ss) kombinierte dsRNA I/II verwendet werden.

Nach einem weiteren vorteilhaften Ausgestaltungsmerkmal wird die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt.

Das Zielgen wird zweckmäßigerweise in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert. Es kann Bestandteil eines Virus oder Viroids, insbesondere eines humanpathogenen Virus oder Viroids, sein. Das Virus oder Viroid kann auch ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid sein.

Nach einem weiteren Ausgestaltungsmerkmal ist vorgesehen, dass die ungepaarten Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

10

15

20

25

Zumindest ein Ende der dsRNA I/II kann modifiziert werden, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken. Vorteilhafterweise wird dazu der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht. Die chemische Verknüpfung kann durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechelwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet werden. Es hat sich weiter als zweckmäßig und die Stabilität erhöhend erwiesen, wenn die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes gebildet ist. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen hinsichtlich der chemischen Verknüpfung können den Merkmalen der Ansprüche 24 bis 30 entnommen werden, ohne dass es dafür einer näheren Erläuterung bedarf.

Die dsRNA I/II kann dann besonders einfach in die Zelle eingeschleust werden, wenn sie in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird. Zum Transport der dsRNA I/II in die Zelle hat es sich auch als vorteilhaft erwiesen, dass diese an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben werden. Das Hüllprotein kann vom Polyomavirus abgeleitet sein. Das Hüllprotein kann insbesondere das Virus-Protein

PCT/EP02/00152 5

1 und/oder das Virus-Protein 2 des Polyomavirus enthalten. Nach einer weiteren Ausgestaltung ist vorgesehen, dass bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist. Ferner ist es von Vorteil, dass der eine Strang der dsRNA I/II (as1/2) zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist. Die Zelle kann eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle sein.

10

20

25

3.0

35

Weiterhin hat es sich gezeigt, dass die dsRNA I/II vorteilhafterweise bereits in einer Menge von höchstens 5 mg/kg Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht werden kann. Bereits in dieser geringen 15 Dosis wird eine ausgezeichnete Effektivität erzielt.

Überraschenderweise hat sich gezeigt, dass die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen und dann oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenos, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht werden kann.

Erfindungsgemäß ist weiterhin die Verwendung einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und

wobei ein Strang (Antisinnstrang; as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Nach weiterer Maßgabe der Erfindung ist ein Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle vorgesehen, enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausrei-

chenden Menge, wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Sinnstrang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA I zumindest an einem Ende einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

Wegen der weiteren vorteilhaften Ausgestaltung der dsRNA I/II 10 wird auf die vorangegangenen Ausführungen verwiesen.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand der Zeichnungen und Ausführungsbeispiele beispielhaft erläutert. Es zeigen:

| 15 | Fig. | 1a, | b | schematisch eine erste und zweite doppelsträngige RNA und |
|----|------|-----|---|---|
| | Fig. | 2 | | schematisch ein Zielgen, |
| 20 | Fig. | 3 | | relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (erstes Experiment), |
| 25 | Fig. | 4 | | relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (zweites Experiment), |
| 30 | Fig. | 5 | | relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (drittes Experiment), |
| | Fig. | 6 | | relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in NIH/3T3-Zellen (viertes |

Experiment),

| Fig. 7 | relative YFP-Fluoreszenz nach Applikation verschiedener dsRNA in HeLa-S3-Zellen (fünftes Experiment), | | |
|------------|---|--|--|
| 5 Fig. 8 | fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von NIH/3T3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFF bzw nach Kotransfektion mit pcDNA-YFF und ver- schiedenen dsRNAs, | | |
| 10 Fig. 9 | fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von HeLa- S3-Zellen nach Transfektion mit pcDNA-YFP bzw. nach Kotransfektion mit pcDNA-YFP und ver- schiedenen dsRNAs, | | |
| 15 Fig. 10 | gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in Maus-Serum, | | |
| Fig. 11 | gelelektrophoretische Auftrennung von S1 nach Inkubation in humanem Serum, | | |
| Fig. 12 | gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in Maus-Serum, | | |
| Fig. 13 | gelelektrophoretische Auftrennung von S7 nach Inkubation in humanem Serum, | | |
| Fig. 14 | gelelektrophoretische Auftrennung von K3 nach Inkubation in Maus-Serum, | | |
| 30 Fig. 15 | gelelektrophoretische Auftrennung von PKC1/2 nach Inkubation in Maus-Serum, | | |
| Fig. 16 | gelelektrophoretische Auftrennung von S1A/S4B nach Inkubation in humanem Serum, | | |

| | Fig. | 17 | gelelektrophoretische Auftrennung von K2 nach Inkubation in humanem Serum und |
|-----|------|-----|--|
| 5 | Fig. | 18 | GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Nieren-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse, |
| | Fig. | 19 | GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Herz-Paraffinschnitten transgener GFP-Mäuse, |
| 10 | Fig. | 20 | GFP-spezifische Immunoperoxidase-Färbung an Pankreas-Paraffinschnitten transgener GFP- Mäuse, |
| 15 | Fig. | 21 | Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Plasma, |
| | Fig. | 22 | $\label{thm:continuous} \mbox{Western-Blot-Analyse der GFP-Expression in der Niere,}$ |
| 20 | Fig. | 23 | Western-Blot-Analyse der GFP-Expression im Herz, |
| 0.5 | Fgi. | 24 | Western-Blot-Analyse der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen, |
| 25 | Fig. | 25a | Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 74 Stunden geerntet wurden, |
| 30 | Fig. | 25b | Quantifizierung der Banden nach Fig. 25a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind, |
| 35 | Fig. | 26a | Northern-Blot-Analyse des MDRI mRNA-Niveaus in der Kolonkarzinom-Zelllinie LS174T, wobei die Zellen nach 48 Stunden geerntet wurden, |

Fig. 26b Quantifizierung der Banden nach Fig. 26a, wobei die Mittelwerte aus zwei Werten dargestellt sind.

5 Fig. 27

vergleichende Darstellung einer durchlichtund fluoreszenzmikroskopischen Aufnahme einer Transfektion mit 175 nM dsRNA (Sequenz R1 in Tahelle 4).

10

15

Die in den Fig. 1a und 1b schematisch gezeigten doppelsträngigen Ribonukleinsäuren dsRNA I und dsRNA II weisen jeweils ein erstes Ende E1 und ein zweites Ende E2 auf. Die erste und die zweite Ribonukleinsäure dsRNA I/dsRNAII weisen an ihren beiden Enden E1 und E2 einzelsträngige, aus etwa 1 bis 4 ungepaarten Nukleotiden gebildete Abschnitte auf. Es sind zwei mögliche Varianten dargestellt (Variante 1 und 2), wobei Variante 2 ein glattes Ende (E2) aufweist. Das glatte Ende kann jedoch auch in einer weiteren Variante am anderen Ende (E1)

20 liegen.

In Fig. 2 ist schematisch ein auf einer DNA befindliches Zielgen gezeigt. Das Zielgen ist durch einen schwarzen Balken kenntlich gemacht. Es weist einen ersten Bereich B1 und einen zweiten Bereich B2 auf.

Jeweils der eine Strang der ersten dsRNA I (as1) bzw. der zweiten dsRNA II (as2) ist komplementär zum entsprechenden Bereich B1 bzw. B2 auf dem Zielgen.

30

25

Die Expression des Zielgens wird dann besonders wirkungsvoll gehemmt, wenn die dsRNA I/dsRNA II an ihren Enden E1, E2 einzelsträngige Abschnitte aufweist. Die einzelsträngigen Abschnitte können sowohl am Strang asl oder as2 als auch am Gegenstrang (ssl bzw. ss2) oder am Strang as1, as2 und am Gegenstrang ausgebildet sein.

Die Bereiche B1 und B2 können, wie in Fig. 2 gezeigt, von einander beabstandet sein. Sie können aber auch aneinander grenzen oder überlappen.

5

10

I. Hemmung der Expression des YFF-Gens in Fibroblasten:
Es wurden aus Sequenzen des Yellow Fluorescent Proteine
(YFF), einer Variante des GFF (Grün-fluoreszierendes Protein)
der Alge Aequoría victoria abgeleitete doppelsträngige RNAs
(dsRNAs) hergestellt und zusammen mit einem YFF-kodierenden
Plasmid in Fibroblasten mikroinjiziert. Anschließend wurde
die Fluoreszenzabnahme gegenüber Zellen ohne dsRNA ausgewertet.

15 <u>Versuchsprotokoll:</u>

Mittels eines RNA-Synthesizer (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen SQ148, 149 und SQ159 ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die 20 zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung mit Hilfe der HPLC. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur. Die so erhaltenen dsRNAs wurden in die Testzellen mikroinjiziert.

Als Testsystem für diese Zellkultur-Experimente diente die
murine Fibroblasten-Zellinie NIH/3T3, ECACC No. 93061524 (European Collection of Animal Cell Culture). Für die Mikroinjektionen wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein
800bp großes Bam HI/Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden
Restriktionsschnittstellen des Vectors pcDNA3 enthält. Die
35 Expression des YFP wurde unter dem Einfluß gleichzeitig mittransfizierter sequenzhomologer dsRNA untersucht. Die Auswer-

tung unter dem Fluoreszenzmikroskop erfolgte frühestens 3 Stunden nach Injektion anhand der grünen Fluoreszenz.

Vorbereitung der Zellkulturen:

Die Kultivierung der Zellen erfolgte in DMEM mit 4,5 g/l Glucose, 10 % fötalem Kälberserum (FCS), 2 mM L-Glutamin, Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom) im Brutschrank unter 5 % CO2-Atmosphäre bei 37°C. Die Zellen wurden alle 3 Tage passagiert, um sie in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten. Einen Tag vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/TEDTA, Biochrom) und mit einer Zelldichte von 0,3 x 105 Zellen in beschichteten Petrischalen (CORNING® Cell Culture Dish, 35 mm, Corning Inc., Corning, USA) ausgesät. Die Petri-15 schalen wurden mit 0.2 % Gelatine (Biochrom) für mindestens 30 Minuten bei 37°C inkubiert, einmal mit PBS gewaschen und sofort für die Aussaat der Zellen verwendet. Um ein Wiederfinden individueller Zellen zu ermöglichen, wurden CELLocate Coverslips der Fa. Eppendorf (Square size 55 μ m) verwendet.

20

Mikroinjektion:

Zur Durchführung der Mikroinjektion wurden die Petrischalen ca. 10 Minuten aus dem Brutschrank genommen. Pro Schale und Ansatz wurden ca. 50 Zellen mikroinjiziert (FemtoJet; Mikro-25 manipulator 5171, Eppendorf). Für die Mikroinjektion wurden Glaskapillaren (FemtoTip) der Firma Eppendorf mit einem Spitzeninnendurchmesser von 0,5 μm verwendet. Die Injektionsdauer betrug 0.8 Sekunden und der Druck 30 hPa. Durchgeführt wurden die Mikroinjektionen an einem Olympus IX50 Mikroskop mit 30 Fluoreszenzeinrichtung. Als Injektionspuffer wurde 14 mM NaCl, 3 mM KCl, 10 mM KH2PO4, pH 7,0 verwendet, der 0,01 μq/μl pcDNA-YFP enthielt. Zur Überprüfung einer erfolgreichen Mikroinjektion wurde der Injektionslösung jeweils 0,08% (w/v) an Dextran-70000 gekoppeltes Texas-Rot (Molecular Probes, Leiden, Niederlande) zugesetzt. Um die Inhibition der YFP-35 Expression mit spezifischer dsRNA zu untersuchen, wurden der

Injektionslösung dsRNAs zugegeben: Ansatz 1: 0,1 µM dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/149); Ansatz 2: 0,1 µM dsRNA (Sequenzprotokoll SQ148/159); Ansatz 3: ohne RNA. Nach der Mikroinjektion wurden die Zellen für mindestens drei weitere Stunden im Brutschrank inkubiert. Danach wurden die intrazelluläre YFP-Fluoreszenz am Mikroskop ausgewertet: gleichzeitig rot und grün-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, es wird keine Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA beobachtet; bzw. es handelt sich um Kontrollzellen, in die keine dsRNA injiziert wurde; nur rot-fluoreszierende Zellen: Mikroinjektion war erfolgreich, die dsRNA inhibiert YFP-Expression.

Ergebnisse:

Bei einer dsRNA-Konzentration von 0,1 μM konnte beim Einsatz der dsRNA mit den an beiden 3'-Enden um je zwei Nukleotide überstehenden Einzelstrangbereichen (Sequenzprotokoll SQ148/159) eine merklich erhöhte Hemmung der Expression des YFF-Gens in Fibroblasten beobachtet werden im Vergleich zur dsRNA ohne überstehende Einzelstrangenden (Tabelle 1).

Die Verwendung von kurzen, 19-25 Basenpaare enthaltenden, dsRNA-Molekülen mit Überhängen aus wenigen, vorzugsweise 1 bis 3 nicht-basengepaarten, einzelsträngigen Nukleotiden ermöglicht somit eine vergleichsweise stärkere Hemmung der Genexpression in Säugerzellen als die Verwendung von dsRNAs mit derselben Anzahl von Basenpaaren ohne die entsprechenden Einzelstrangüberhänge bei jeweils gleichen RNA-Konzentrationen.

PCT/EP02/00152 WO 02/055693 13

| Ansatz | Name | Sequenzprotokoll-Nr. | 0.1 μΜ |
|--------|------|----------------------------|--------|
| 1 | S1A/ | SQ148 | + |
| | S1B | SQ149 | |
| 2 | S1A/ | SQ148 (überstehende Enden) | +++ |
| | S4B | SQ159 | |
| 3 | | ohne RNA | - |

Tabelle 1: Die Symbole geben den relativen Anteil an nicht oder schwach grün-fluoreszierenden Zellen an (+++ > 90%; ++ 60-90%; + 30-60%; - < 10%).

5

II. Hemmung der Genexpression eines Zielgens in kultivierten HELA-S3-Zellen und Mausfibroblasten durch dsRNA:

Die Effektivität der Inhibition der YFP-Expression nach transienter Transfektion eines YEP-codierenden Plasmids auf der Basis der RNA-Interferenz mit dsRNAs läßt sich durch Gestaltung der 3'-Enden und der Länge des basengepaarten Bereichs modulieren.

15

Ausführungsbeispiel:

Zum Wirksamkeitsnachweis der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der Genexpression wurden transient transfizierte 20 NIH/3T3-Zellen (Fibroblasten aus NIH Swiss Mausembryo, ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 93061524) und HELA-S3 (humane cervikale Karzinomzellen, DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) Nr. ACC 161) verwendet. Für die Transfektion wurde das Plasmid pcDNA-YFP verwendet, das ein 800 bp großes Bam HI /Eco RI-YFP-Fragment in den entsprechenden Schnittstellen des Vektors pcDNA3 enthält. Aus der Sequenz des gelb-fluoreszierenden Proteins (YFP) abgeleitete doppelsträngige RNAs (dsRNAs) wurden hergestellt und zusammen mit dem Plasmid pcDNA-YFP transient in die Fibroblasten transfiziert (Die verwendeten spezifischen dsRNAs sind in ihren Antisinn-Strängen komplementär zu entsprechenden Abschnitten der Gensequenzen von sowohl YFP als auch GFP). Nach 48 Stunden wurde die Fluoreszenzabnahme quantifiziert. Als Kontrollen fungierten Zellen, die entweder nur mit pcDNA-YFP oder mit pcDNA-YFP und einer Kontroll-dsRNA (nicht aus der YFP-Sequenz abgeleitet) transfiziert wurden.

10 Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher che-15 mischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/ Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM 25 NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der NIH/3T3-Zellen und der HELA-S3 erfolgte im Brutschrank (CO2-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO2 und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom), für die Mausfibroblasten, und Ham`s F12 für die HELA-Zellen mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 μ g/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Durchführung der Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA, Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 1,0 x 10⁴ Zellen/Vertiefung in einer 96-Loch-Platte (Multiwell Schalen 96-Well Flachboden, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 150 μ l Wachstumsmedium ausgesät.

15

10

Durchführung der transienten Transfektion:

Die Transfektion wurde mit Lipofectamine $Plus^{TM}$ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers durchgeführt. Pro Well wurden 0,15 μg pcDNA-YFP-Plasmid eingesetzt. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 60 μ l. Es wurden jeweils3-2.0 fach-Proben angesetzt. Die Plasmid-DNA wurde zuerst zusammen mit der dsRNA komplexiert. Dazu wurde die Plasmid-DNA und die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt und pro 0,1 μg Plasmid-DNA 1 μ l PLUS Reagent eingesetzt (in einem Volumen von 10 μ l) 25 und nach dem Mischen für 15 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert, Während der Inkubation wurde pro 0,1 µg Plasmid-DNA 0,5 μ l Lipofectamine in insgesamt 10 μ l serumfreiem Medium verdünnt, gut gemischt, zu dem Plasmid/dsRNA/PLUS-Gemisch zugegeben und nochmals 15 Minuten inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wur-3.0 den dazu 1 x mit 200 µl serumfreiem Medium gewaschen und danach mit 40 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 20 µl DNA/dsRNA/PLUS/Lipofectamine pro

Well wurden die Zellen für 2,5 Stunden im Brutschrank inkubiert. Anschließend wurden die Zellen nach der Inkubation 1 x mit 200 μ l Wachstumsmedium gewaschen und für 24 Stunden bis zur Detektion der Fluoreszenz in 200 μ l Wachstumsmedium im Brutschrank inkubiert.

Detektion der Fluoreszenz:

24 Stunden nach dem letzten Mediumwechsel wurde die Fluoreszenz der Zellen am Fluoreszenz-Mikroskop (IX50-S8F2, Fluoreszenz-Einheit U-ULS100Hg, Brenner U-RFL-T200, Olympus) mit einer USH-I02D-Quecksilber-Lampe (USHIO Inc., Tokyo, Japan), ausgestattet mit einem WIB-Fluoreszenz-Würfel und einer digitalen CCD-Kamera (Orca IIIm, Hamamatsu) und C4742-95 Kamera-Controller) photographiert. Die Auswertung der Fluores-15 zenzaufnahmen erfolgte mit der analysis-Software 3.1 (Soft Imaging Sytem GmbH, Deutschland). Um die YFP-Fluoreszenz in Relation zur Zelldichte zu setzen, wurde eine Zellkernfärbung (Hoechst-Staining) durchgeführt. Dazu wurden die Zellen in 100 μl Methylcarnoy (75% Methanol, 25% Eisessig) zuerst für 5 20 und danach nochmals für 10 Minuten in Methylcarnoy fixiert. Nach dem Lufttrocknen wurden die fixierten Zellen für 30 Minuten im Dunkeln mit 100 µl pro Well Hoechst-Farbstoff (75 ng/ml) inkubiert. Nach 2maligem Waschen mit PBS (PBS Dulbecco w/o Ca 2+, Mg 2+, Biochrom) wurden die Hoechst-gefärbten Zel-25 len unter dem Fluoreszenz-Mikroskop (Olympus, WU-Fluoreszenz-Würfel für Hoechst) photographiert. In den Fig. 3 bis 9 sind die Ergebnisse zur Inhibition der YFP-Expression durch dsRNA in kultivierten Zellen zusammengefasst:

30

In Fig. 3, 4, 5 und 6 sind die Effekte von YFP-spezifischen dsRNAs und von Kontroll-dsRNAs auf die YFP-Expression in NIH/3T3-Mausfibroblasten nach transienter Transfektion zusammengefasst. Die Experimente wurden wie im Versuchsprotokoll

ben sich aus den 3-fach-Ansätzen.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 17

beschrieben durchgeführt. Die Konzentration der dsRNA bezieht sich auf die Konzentration im Medium während der Transfektionsreaktion. Die Bezeichnungen für die dsRNAs sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Dargestellt ist die relative Fluoreszenz pro Bildausschnitt in Flächenprozent. Pro Well wurden 3 verschiedene Bildausschnitte ausgewertet. Die Mittelwerte erge-

In den Fig. 7 und 9 ist die spezifische Inhibition der YFP-Genexpression durch dsRNAs in HELA-S3-Zellen dargestellt.

In Fig. 7 ist die hemmende Wirkung unterschiedlich gestalteter dsRNA-Konstrukte (Tabelle 2) in verschiedenen Konzentrationen auf die Expression von YFP in HeLa-Zellen dargestellt. Fig. 8 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten NIH/3T3-Maus-

fibroblasten ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

8A: YFP-Kontrolle

8B: S1, 10 nM

8C: S4, 10 nM

20 8D: S7, 10 nM

8E: S7/S11, 1 nM

8F: S7/S12, 1 nM

Fig. 9 zeigt repräsentative fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen von transient mit YFP transfizierten HELA-3S-Zellen ohne dsRNA und mit spezifisch gegen YFP gerichteten dsRNAs (x 100 Vergrößerung).

9A: K2-Kontrolle, 10 nM

9B: S1, 10 nM

30 9C: S4, 10 nM

9D: S7, 10 nM

9E: S7/11, 1 nM

9F: S7/12, 1 nM

9G: S1A/S4B, 10 nM

9H: YFP-Kontrolle

Ergebnisse:

- Fig. 3 zeigt, dass die YFP-Expression nach transienter Kotransfektion von Mausfibroblasten mit dem YFP-Plasmid und spezifisch gegen die YFP-Sequenz gerichteten dsRNAs dann besonders wirkungsvoll gehemmt wird, wenn die 3´-Enden der 22 und 19 Basenpaare enthaltenden Bereiche der dsRNAs einzelsträngige Abschnitte von 2 Nukleotiden (nt) aufweisen. Wäh-1.0 rend die dsRNA S1 mit glatten 3'-Enden bei einer Konzentration von 1 nM (bezogen auf die Konzentration im Zellkultur-Medium während der Durchführung der Transfektion) keine inhibitorischen Effekte auf die YFP-Expression zeigt, inhibieren die dsRNAs S7 (19 Nukleotidpaare) und S4 (22 Nukleotidpaare) 15 mit jeweils 2nt Überhängen an beiden 3'-Enden die YFP-Expression um 50 bzw. um 70% im Vergleich zu den entsprechenden Kontroll-dsRNAs K3 und K2. Bei einer Konzentration von 10 nM inhibiert die als S1 bezeichnete dsRNA mit glatten Enden 20 die YFP-Expression um ~65%, während die Inhibition der YFP-Expression durch die S4 dsRNA ~93% beträgt (Fig. 4). Der inhibitorische Effekt der mit S4 und S7 bezeichneten dsRNAs ist konzentrationsabhängig (Fig. 3 und 4, siehe auch Fig. 7).
- 25 Fig. 4 zeigt, dass für die effiziente Unterdrückung der YFPGenexpression die einzelsträngige Ausbildung nicht an beiden
 3´-Enden (auf Sinn- und Antisinn-Strang) notwendig ist. Um
 eine möglichst effektive Inhibition der YFP-Expression zu erreichen, ist lediglich der 2nt-Überhang am 3´-Ende auf dem
 30 Antisinn-Strang notwendig. So liegt die Inhibition der YFPExpression bei einer Konzentration von 1 nM bei den beiden
 dsRNAs S4 (mit 2nt-Überhängen auf beiden 3´-Enden) und
 S1A/S4B (mit einem 2nt-Überhang auf dem 3´-Ende des AntisinnStranges) bei -70%. Eefindet sich dagegen der 2nt-Überhang

auf dem 3'-Ende des Sinn-Stranges (und das 3'-Ende des Antisinn-Stranges trägt keinen einzelsträngigen Bereich), so liegt die Inhibition der YFP-Genexpression lediglich bei 50%. Analog ist die Inhibition bei höheren Konzentrationen deutlich besser, wenn mindestens das 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2nt-Überhang trägt.

Eine deutlichere Hemmung der YFP-Expression wird erreicht, wenn der basengepaarte Bereich 21 Nukleotid-Paare statt 22 (S1 und S4), 20 (S13 bzw. S13/14) oder 19 (S7) umfasst (Fig. 1.0 5, 6 und 7). So beträgt die Inhibition der YFP-Expression durch S1 (22 Basenpaarungen mit glatten Enden) in einer Konzentration von 5 nM ~40%, während die Inhibition durch S7/S12 (21 Basenpaarungen mit glatten Enden), ebenfalls mit 5 nM bei ~92% liegt. Weist die dsRNA mit 21 Basenpaarungen noch einen 2nt-Überhang am Antisinnstrang-3'-Ende (S7/S11) auf, so liegt die Inhibition bei ~ 97% (verglichen mit ~73% Inhibition durch S4 und ~70% Inhibition durch S7).

20

III. Untersuchung der Serumstabilität der doppelsträngigen RNA (dsRNA):

Ziel ist es, die in den Zellkulturen gefundene Effektivität 25 der durch dsRNAs vermittelten Hemmung der Genexpression von Zielgenen für den Einsatz in vivo zu steigern. Dies wird durch eine verbesserte Stabilität der dsRNAs im Serum und durch eine daraus resultierende verlängerte Verweilzeit des Moleküls im Kreislauf bzw. die damit verbundenen erhöhtewirksame- Konzentration des funktionellen Moleküls erreicht.

Ausführungsbeispiel:

Die Serumstabilität der die GFP-Expression hemmenden dsRNAs wurde ex vivo in murinem und humanem Serum getestet.

Versuchsprotokoll:

5

Die Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum mit der entsprechenden dsRNA erfolgte bei 37°C. Es wurden je 85 μ l Serum mit 15 μ l 100 μ M dsRNA inkubiert. Nach bestimmten Inkubationszeiten (30 min, 1h, 2h, 4h, 8h, 12h, 24h) wurden die Proben bei -80°C eingefroren. Als Kontrolle wurde dsRNA ohne Serum (+85 μ l ddH₂O) und dsRNA mit Serum zum Zeitpunkt 0 verwendet.

Für die Isolierung der dsRNA aus dem Inkubationsansatz, die auf Eis erfolgte, wurden jeweils 400 µl 0,1% SDS zu den An-15 sätzen gegeben und diese einer Phenolextraktion unterzogen: Pro Ansatz wurden 500 μ l Phenol : Chloroform : Isoamylalkohol (IAA, 25:24:1, Roti®-Phenol, Roth, Karlsruhe) zugegeben und für 30 sec auf höchster Stufe gevortext (Vortex Genie-2; Scientific Industries). Nach 10minütiger Inkubation auf Eis 20 erfolgte die Phasentrennung durch Zentrifugation bei 12.000xg, 4°C, für 10 min (Sigma 3K30, Rotor 12131-H). Die obere wässrige Phase (ca. 200 ul) wurde abgenommen und zuerst einem DNase I- und danach einem Proteinase K - Verdau unterzogen: Zugabe von 20 µl 10xfach DNaseI-Puffer (100 mM Tris, pH 7,5, 25 mM MgCl2, 1 mM CaCl2) und 10 U DNase I (D7291, 25 Sigma-Aldrich), 30 min Inkubation bei 37°C, erneute Zugabe von 6 U DNase I und Inkubation für weitere 20 min bei 37°C, Zugabe von 5 µl Proteinase K (20 mg/ml, 04-1075, Peglab, Deutschland) und 30 min Inkubation bei 37°C. Danach wurde eine Phenolextraktion durchgeführt. Dazu wurde 500 µl Phenol : 30 Chloroform : IAA (25:24:1) zugegeben, 30 sec auf höchster Stufe gevortext, 10 min bei 12.000xg, 4°C, zentrifugiert, der Überstand abgenommen und nacheinander mit 40 μ l 3 M Na-Ac (Natriumacetat), pH 5,2, und 1 ml 100% EtOH versetzt, dazwi-

schen gut gemischt und für mindestens 1 h bei -80°C gefällt. Das Präzipitat wurde durch Zentrifugation bei 12.000xg für 30 min und 4°C pelletiert, mit 70% EtOH gewaschen und erneut zentrifugiert (10 min, 12,000xg, 4°C). Das luftgetrocknete 5 Pellet wurde in 30 μl RNA-Gelauftragspuffer (7 M Harnstoff, 1 x TBE (0,09 M Tris-Borat, 0,002 M EDTA (Ethylendiamintetraacetat), 0,02% (w/v) Bromphenolblau, 0,02% (w/v) Xylencyanol) aufgenommen und bis zum Gelauftrag bei -20°C gelagert.

10

Zur Charakterisierung der dsRNA wurde eine analytische, denaturierende Polyacrylamid-Gelelektrophorese (analytische PAGE) durchgeführt. Die Harnstoffgele wurden kurz vor dem Lauf hergestellt: 7M Harnstoff (21g) wurde in 25 ml 40% wässrige Acrylamid/Bisacrylamid Stammlösung (Rotiphorese-Gel, A515.1, 15 Roth) und 5 ml 10 x TBE (108 g Tris, 55 g Borsäure, 9,3 g EDTA pro L Aqua dest.) unter Rühren gelöst und auf 50 ml mit Aqua dest. aufgefüllt. Kurz vor dem Gießen wurden 50 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylethylendiamin) und 500 μ l 10% APS (Ammoniumperoxidisulfat) zugesetzt. Nach dem Auspolymerisieren 20 wurde das Gel in eine vertikale Elektrophorese-Apparatur (Merck, Darmstadt) eingesetzt und ein Vorlauf für 30 min bei konstant 40 mA Stromstärke durchgeführt. Als Laufpuffer wurde 1 x TBE-Puffer verwendet. Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die RNA-Proben für 5 min bei 100°C erhitzt, auf Eis abgekühlt 25 und für 20 sec in einer Tischzentrifuge (Eppendorf, minispin) abzentrifugiert. Es wurden je 15 µl auf das Gel aufgetragen. Der Lauf erfolgte für ca. 2h bei einem konstanten Stromfluß von 40 mA. Nach dem Lauf wurde das Gel 30 min bei RT (Raumtemperatur) mit Stains all-Färbelösung (20 ml Stains all Stammlösung (200 mg Stains all in 200 ml Formamid gelöst) mit 30 200 ml Aqua dest. und 180 ml Formamid versetzt) gefärbt und die Hintergrundfärbung danach durch Spülen in Aqua dest. für 45 min entfernt. Die Gele wurden mit dem Photodokumentationssystem Image Master VDS von Pharmacia photographiert.

Die Fig. 10 bis 17 zeigen die Serumstabilität der dsRNA nach Inkubation mit humanem bzw. murinem Serum und nachfolgender elektrophoretischer Auftrennung im 20%igem 7M Harnstoffgel.

- Fig. 10: Inkubation von S1 (0-22-0) in Maus-Serum
 - 1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
 - 2. zum Zeitpunkt 0
 - 3. für 30 Minuten
 - 4. für 1 Stunde
 - 5. für 2 Stunden

10

20

25

- 6. für 4 Stunden
- 7. für 12 Stunden
- 8. 2 µl 100 µM S1 ohne Inkubation
- S1A) Sinnstrang S1 (10 µl 20 µM S1A)
- 15 S1B) Antisinnstrang S1 (10 µl 20 µM S1B)
 - Fig. 11: Inkubation von S1 (0-22-0) in humanem Serum
 - 1. 2 ul 100 uM S1 unbehandelt (ohne Inkubation)
 - 2. für 30 Minuten
 - 3. für 2 Stunden
 - 4. für 4 Stunden
 - 5. für 6 Stunden
 - 6. für 8 Stunden
 - 7. für 12 Stunden
 - 8. für 24 Stunden

 - S1A) Sinnstrang S1 (10 µl 20 µM S1A)
 - S1B) Antisinnstrang S1 (10 µl 20 µM S1B)
 - Fig. 12: Inkubation von S7 (2-19-2) in Maus-Serum
 - 1. zum Zeitpunkt ((ohne Serum)
 - 2. für 30 Minuten
- 3. für 4 Stunden 3.0
 - 4. für 12 Stunden
 - Fig. 13: Inkubation von S7 (2-19-2) in humanem Serum
 - Sinnstrang S7 (10 μl 20 μM S7A)

2. Antisinnstrang S7 (10 μl 20 μM S7B)

3. für 30 Minuten

4. für 1 Stunde

5. für 2 Stunden

6. für 4 Stunden

5

25

7. für 6 Stunden

8. für 12 Stunden

9. für 24 Stunden

10. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)

10 Fig. 14: Inkubation von K3 (2-19-2) in Maus-Serum

- 1. Sinnstrang K3 (10 µl 20 µM K3A)
- 2. Antisinnstrang K3 (10 µl 20 µM K3B)
- 3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 4. zum Zeitpunkt 0 (mit Serum)
- 15 5. für 30 Minuten
 - 6. für 1 Stunde
 - 7. für 2 Stunden
 - 8. für 4 Stunden
 - 9. für 12 Stunden

20 Fig. 15: Inkubation von PKC1/2 (0-22-2) in Maus-Serum

- 1. für 30 Minuten
- 2. für 1 Stunde
- 3. für 2 Stunden
- 4. für 4 Stunden
- 5. für 12 Stunden
 - 6. 2 µl 100 µM PKC1/2 (unbehandelt)

Fig. 16: Inkubation von S1A/S4B (0-22-2) in humanem Serum

- 1. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
- 2. für 24 Stunden
- 30 3. für 12 Stunden
 - 4. für 8 Stunden
 - 5. für 6 Stunden
 - 6. für 4 Stunden

- 7. für 2 Stunden
- 8. für 30 Minuten
- 9. Sinnstrang S1A (10 µl 20 µM S1A)
- Antisinnstrang S4B (10 μl 20 μM S4B)
- Fig. 17: Inkubation von K2 (2-22-2) in humanem Serum
 - 1. Sinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2A)
 - 2. Antisinnstrang K2 (10 µl 20 µM K2B)
 - 3. zum Zeitpunkt 0 (ohne Serum)
 - 4. für 30 Minuten
- 5. für 2 Stunden 10
 - 6. für 4 Stunden
 - 7. für 6 Stunden
 - 8. für 8 Stunden
 - 9. für 12 Stunden
 - 10. für 24 Stunden

Ergebnisse:

dsRNAs ohne einzelsträngige Bereiche an den 3'-Enden sind im Serum sowohl von Mensch und Maus wesentlich stabiler als 2.0 dsRNAs mit einzelsträngigen 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (Fig. 10 bis 14 und 17). Nach 12 bzw. 24 Stunden Inkubation von S1 in murinem bzw. humanem Serum ist noch immer eine Bande in der ursprünglichen Größe fast vollständig erhalten. Dagegen nimmt bei dsRNAs mit 2nt-Überhängen an beiden 3´-Enden 25 die Stabilität in humanem als auch im murinen Serum deutlich ab. Bereits nach 4 Stunden Inkubation von S7 (Fig. 12 und 13) oder K3 (Fig. 14) ist keine Bande in der Originalgröße mehr detektierbar.

3.0

15

Um die Stabilität von dsRNA im Serum zu erhöhen, ist es ausreichend, wenn die dsRNA ein glattes Ende besitzt. Im Maus-Serum ist nach 4 Stunden Inkubation (Fig. 15, Bahn 4) die

Bande in der Originalgröße kaum abgebaut im Vergleich zu S7 (nach 4 Stunden vollständiger Abbau; Fig. 12, Bahn 3).

Als optimaler Kompromiß hinsichtlich der biologischen Wirk5 samkeit von dsRNA kann die Verwendung von dsRNA mit einem
glattem Ende und einem einzelsträngigem Bereich von 2 Nukleotiden angesehen werden, wobei sich der einzelsträngige Überhang am 3~Ende des Antisinn-Stranges befinden sollte.

Die hier verwendeten Sequenzen sind aus der nachstehenden Tabelle 2 und den Sequenzprotokollen SQ148-151 und 153-167 ersichtlich.

| Name | Sequenz- proto- koll-Nr. | dsRNA-Sequenz | |
|-------------|--------------------------------|--|--------|
| s1 | SQ148 SQ149 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACUUC -3' (B) 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 0-22-0 |
| S 7 | SQ150 SQ151 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACUU -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUG -5' | 2-19-2 |
| к1 | SQ153 SQ154 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' (B) 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 0-22-0 |
| К3 | SQ155 SQ156 | (A) 5'-GAUGAGGAUCGUUUCGCAUGA-3' (B) 3'-UCCUACUCCUAGCAAAGCGUA-5' | 2-19-2 |
| K2 | SQ157 SQ158 | (A) 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' (B) 3'- UCUGUCCUACUAGCAAAGCGU -5' | 2-22-2 |
| S1A/ S4B | SQ148 SQ159 | (A) 5'- CCACAUGAAGCAGCACUUC -3' (B) 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 0-22-2 |

| PKC 1/2 | SQ160 | (A) | 5'- CUUCUCCGCCUCACACCGCUGCAA -3' | |
|---------|-------|-----|-----------------------------------|--------|
| | SQ161 | (B) | 3'- GAAGAGGCGGAGUGUGGCGACG -5' | 2-22-0 |
| S7/S12 | | | | |
| | SQ150 | (A) | 5 - CCACAUGAAGCAGCACUU -3 - | 0-21-0 |
| | SQ162 | (B) | 31- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -51 | |
| S7/S11 | SQ150 | (A) | 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUU -3' | |
| | SQ163 | (B) | 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAA -5' | 0-21-2 |
| S13 | SQ164 | (A) | 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' | - |
| | SQ165 | (B) | 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5' | 0-20-2 |
| S13/14 | SQ164 | (A) | 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACU -3' | |
| | SQ166 | (B) | 3'- GGUGUACUUCGUCGUGCUGA -5' | 0-20-0 |
| S4 | SQ167 | (A) | 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' | |
| | SQ159 | (B) | 3'- CUGGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5' | 2-22-2 |
| K1A/ | | (A) | 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA -3' | 0-22-2 |
| K2B | SQ153 | (B) | 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 0-22-2 |
| RZB | SQ158 | (8) | 3 - OCOGOCCOACCCAAAGCGO -5 | |
| K1B/ | SQ154 | (A) | 5 - ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3 - | |
| K2A | SQ157 | (B) | 3'- UGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 2-22-0 |
| S1B/ | SQ149 | (A) | 5'- CCACAUGAAGCAGCACGACUUCUU -3' | |
| S4A | SQ167 | (B) | 3´- GGUGUACUUCGUCGUGCUGAAG -5´ | 2-22-0 |
| | | | | |

Tabelle 2

IV. In vivo-Studie:

5

Es wurde "GFP-Labormäusen", die das Grün-fluoreszierende Protein (GFP) in allen Proteinbiosynthese betreibenden Zellen exprimieren, doppelsträngige RNA (dsRNA), die aus der GFP-Sequenz abgeleitet wurde, bzw. unspezifische dsRNA intravenös 10 in die Schwanzvene injiziert. Am Versuchsende wurden die Tiere getötet und die GFP-Expression in Gewebeschnitten und im Plasma analysiert.

Versuchsprotokoll:

5

15

25

3.0

Synthese der dsRNA:

Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Als Säulen wurden NucleoPac PA-100, 9x250 mm der Fa. Dionex, verwendet; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril. Der Fluß betrug 3 ml/Minute. Die Hybridisierung der Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, 20 auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

Versuchstierhaltung und Versuchsdurchführung:

Jackson Laboratory, Bar Harbor, ME, USA) verwendet, der GFP (mit einem beta-Aktin-Promotor und einem CMV intermediate early enhancer) in allen bisher untersuchten Zellen exprimiert (Hadjantonakis AK et al., 1993, Mech. Dev. 76: 79-90; Hadjantonakis AK et al., 1998 Nature Genetics 19: 220-222). GFP-transgene Mäuse lassen sich eindeutig anhand der Fluoreszenz (mit einer UV-Handlampe) von den entsprechenden Wildtypen (WT) unterscheiden. Für die Zucht wurde jeweils der entsprechende WT mit einem heterozygotem GFP-Typ verpaart.

Es wurde der transgene Labormausstamm TgN (GFPU) 5Nagy (The

Die Versuchsdurchführung erfolgte gemäß den deutschen Tierschutzbestimmungen. Die Tiere wurden unter kontrollierten Umweltbedingungen in Gruppen von 3-5 Tieren in Typ III Makrolon-Käfigen der Fa. Ehret, Emmendingen, bei einer konstanten Temperatur von 22°C und einem Hell-Dunkel-Rhythmus von 12h gehalten. Als Sägemehleinstreu wurde Weichholzgranulat 8/15 der Fa. Altromin, Lage, verwendet. Die Tiere erhielten Leitungswasser und Standardfutter Altromin 1324 pelletiert (Altromin) ad libitum.

10

15

25

30

Für die Versuchsdurchführung wurden die heterozygoten GFP-Tiere zu je 3 Tieren gruppenweise in Käfigen wie oben beschrieben gehalten. Die Injektionen der dsRNA-Lösung erfolgten intravenos (i.v.) in die Schwanzvene im 12h-Turnus (zwischen 530 und 700 sowie zwischen 1730 und 1900 Uhr) über 5 Tage hinweg. Das Injektionsvolumen betrug 60 µl pro 10 g Körpergewicht und die Dosis betrug 2,5 mg dsRNA bzw. 50 ug pro kg Körpergewicht. Die Einteilung in die Gruppen war wie folgt:

20 Gruppe A: PBS (phosphate buffered saline) je 60 µl pro 10 g Körpergewicht,

Gruppe B: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer unspezifischen Kontroll-dsRNA (K1-Kontrolle mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe C: 2,5 mg pro kg Körpergewicht einer weiteren unspezifischen Kontroll-dsRNA (K3-Kontrolle mit 2nt-Überhängen an beiden 3'-Enden und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren),

2,5 mg pro kg Körpergewicht dsRNA (spezifisch Gruppe D: gegen GFP gerichtet, im weiteren als S1 be-

> zeichnet, mit glatten Enden und einem Doppelstrangbereich von 22 Nukleotidpaaren),

Gruppe E:

5

15

2,5 mg dsRNA pro kg Körpergewicht (spezifisch gegen GFP gerichtet, im Weiteren als S7 bezeichnet, mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden beider Stränge und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren)

10 Gruppe F:

50 μg S1-dsRNA pro kg Körpergewicht (also 1/50 der Dosis der Gruppe D).

Nach der letzten Injektion von insgesamt 10 Injektionen wurden die Tiere nach 14-20h getötet und Organe und Blut wie beschrieben entnommen

Organentnahme:

Sofort nach dem Töten der Tiere durch CO2-Inhalation wurden Blut und verschiedene Organe entnommen (Thymus, Lunge, Herz, 20 Milz, Magen, Darm, Pankreas, Gehirn, Niere und Leber). Die Organe wurden kurz in kaltem, sterilem PBS gespült und mit einem sterilen Skalpell zerteilt. Ein Teil wurde für immunhistochemische Färbungen in Methyl Carnoys (MC, 60% Methanol, 30% Chloroform, 10% Eisessig) für 24h fixiert, ein Teil für 25 Gefrierschnitte und für Proteinisolierungen sofort in flüssigem Stickstoff schockgefroren und bei -80°C gelagert und ein weiterer, kleinerer Teil wurde für RNA-Isolierungen in RNAeasy-Protect (Qiagen) bei -80°C eingefroren. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme 30 min auf Eis gehalten, gemixt, 30 5 min bei 2000 rpm (Mini spin, Eppendorf) zentrifugiert, der Überstand abgenommen und bei -80°C gelagert (hier als Plasma bezeichnet).

Prozessieren der Biopsien:

Nach 24h Fixierung der Gewebe in MC wurden die Gewebestücke in einer aufsteigenden Alkoholreihe bei RT (Raumtemperatur) dehydriert: je 40 min 70% Methanol, 80% Methanol, 2 x 96% Methanol und 3 x 100% Isopropanol. Danach wurden die Gewebe 5 in 100% Isopropanol auf 60°C im Brutschrank erwärmt, nachfolgend für 1h in einem Isopropanol/Paraffin-Gemisch bei 60°C und 3 x für 2h in Paraffin inkubiert und sodann in Paraffin eingebettet. Für Immunperoxidase-Färbungen wurden mit einem Rotationsmikrotom (Leica) Gewebeschnitte von 3 um Schnittdikke angefertigt, auf Objektträger (Superfrost, Vogel) aufgezogen und für 30 min bei 60°C im Brutschrank inkubiert.

Immunperoxidase-Färbung gegen GFP:

10

Die Schnitte wurden 3 x 5 min in Xylol deparaffiniert, in ei-15 ner absteigenden Alkoholreihe (3 x 3 min 100% Ethanol, 2 x 2 min 95% Ethanol) rehydriert und danach 20 min in 3% H₂O₂/Methanol zum Blocken endogener Peroxidasen inkubiert. Alle Inkubationsschritte wurden im Folgenden in einer feuchten Kammer durchgeführt. Nach 3 x 3 min Waschen mit PBS wurde mit dem 1. Antikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz 20 Biotechnology) 1:500 in 1% BSA/PBS über Nacht bei 4°C inkubiert. Die Inkubation mit dem biotinyliertem Sekundärantikörper (donkey anti-goat: Santa Cruz Biotechnology: 1:2000 Verdünnung) erfolgte für 30 min bei RT, danach wurde für 30 min mit Avidin D Peroxidase (1:2000-Verdünnung, Vector Laborato-25 ries) inkubiert. Nach jeder Antikörperinkubation wurden die Schnitte 3 x 3 min in PBS gewaschen und Pufferreste mit Zellstoff von den Schnitten entfernt. Alle Antikörper wurden in 1% Rinderserumalbumin (BSA)/PBS verdünnt. Die Färbung mit 3,3'-Diaminobenzidin (DAB) wurde mit dem DAB Substrat Kit (Vector Laboratories) nach Herstellerangaben durchgeführt. Als nukleäre Gegenfärbung wurde Hämatoxylin III nach Gill (Merck) verwendet. Nach der Dehydrierung in einer aufsteigenden Alkoholreihe und 3 x 5 min Xylol wurden die Schnitte mit

Entellan (Merck) eingedeckt. Die mikroskopische Auswertung der Färbung erfolgte mit dem IX50 Mikroskop von Olympus, ausgestattet mit einer CCD-Camera (Hamamatsu).

5 Proteinisolierung aus Gewebestücken:

Zu den noch gefrorenen Gewebestücken wurden jeweils 800 ul Isolierungspuffer (50 mM HEPES, pH 7,5; 150 mM NaCl; 1 mM EDTA; 2,5 mM EGTA; 10% Glycerol; 0,1% Tween; 1 mM DTT: 10 mM ß-Glycerol-Phosphat; 1 mM NaF; 0,1 mM Na₃VO₄ mit einer Protease-Inhibitor-Tablette "Complete" von Roche) zugegeben und 10 2 x 30 Sekunden mit einem Ultraturrax (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph) homogenisiert, dazwischen auf Eis abgekühlt. Nach 30 Minuten Inkubation auf Eis wurde gemischt und für 20 Minuten bei 10.000xg, 4°C, zentrifugiert (3K30, 15 Sigma). Der Überstand wurde erneut 10 Minuten auf Eis inkubiert, gemischt und 20 Minuten bei 15.000xg, 4°C, zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford, 1976, modifiziert nach Zor & Selinger, 1996, mit dem Roti-Nanoquant-System von Roth nach den Angaben des Her-20 stellers durchgeführt. Für die Protein-Eichgerade wurde BSA (bovines Serumalbumin) in Konzentrationen von 10 bis 100 μg/ml eingesetzt.

SDS-Gelelektrophorese:

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 15% SDS-PAGE (Polyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 1970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dicke gegossen: 7,5 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1,5 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 μl 10% SDS, 3,3 ml Aqua bidest., 250 μl Ammoniumpersulfat (10%), 9 μl TEMED (N,N,N',N'-Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1%

SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 μ l Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 μ l 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Aqua bidest., 50 μ l 10% SDS, 50 μ l 10% Ammonium-persulfat, 5 μ l TEMED.

32

5

1.0

15

Vor dem Auftrag auf das Gel wurden die Proteine mit einer entsprechenden Menge an 4fach Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min im Heizblock bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurde die gleichen Plasma-bzw. Proteinmengen eingesetzt (je 3 μ l Plasma bzw. 25 μ g Gesamtprotein). Die Elektrophorese erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Proteingelmarker von Bio-Rad (Kaleidoscope Prestained Standard) verwendet.

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvenyldifluorid)-Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semi-20 dry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0.8 mA/cm2 für 1.5 h. Als Transferpuffer wurde ein Tris/Glycin-Puffer eingesetzt (39 mM Glycin, 46 mM Tris, 0,1 % SDS und 20% Methanol). Zum Überprüfen des elektrophoreti-25 schen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig). Zum Absättigen unspezifischer Bindungen wurde die Blotmembran nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS für 1h bei RT 30 inkubiert. Danach wurde je dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nachfolgenden Antikörperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0,1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (goat anti-GFP, sc-5384, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1:1000 erfolgte für 1h bei RT. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Hoseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) in einer Verdünnung von 1: 10.000 inkubiert. Die Detektion erfolgte mit dem ECL-System von Amersham nach den Angaben des Herstellers

In den Fig. 18 bis 20 ist die Inhibition der GFP-Expression nach intravenöser Injektion von spezifisch gegen GFP gerichteter dsRNA mit Immunperoxidase-Färbungen gegen GFP an 3 μm Paraffinschnitten dargestellt. Im Versuchsverlauf wurde gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem doppelsträngigen Bereich von 22 Nukleotid-(nt)paaren ohne Überhänge an den 3´-Enden (D) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (B) sowie 15 spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit einem 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden (E) und die entsprechende unspezifische Kontroll-dsRNA (C) im 12 Stunden-Turnus über 5 Tage hinweg appliziert. (F) erhielt 1/50 der Dosis von Gruppe D. Als wei-20 tere Kontrolle wurden Tiere ohne dsRNA-Gabe (A) bzw. WT-Tiere untersucht. Die Fig. 18 zeigt die Inhibition der GFP-Expression in Nierenschnitten, Fig. 19 in Herz- und Fig. 20 in Pankreasgewebe. In den Fig. 21 bis 23 sind Western Blot-Analysen der GFP-Expression in Plasma und Geweben darge-25 stellt. In der Fig. 21 ist die Inhibition der GFP-Expression im Plasma, in Fig. 22 in der Niere und in Fig. 23 in Herz gezeigt. In Fig. 23 sind Gesamtproteinisolate aus verschiedenen Tieren aufgetragen. Es wurden jeweils gleiche Gesamtproteinmengen pro Bahn aufgetragen. In den Tieren, denen unspezifi-30 sche Kontroll-dsRNA verabreicht wurde (Tiere der Gruppen B und C), ist die GFP-Expression gegenüber Tieren, die keinerlei dsRNA erhielten, nicht reduziert. Tiere, die spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit 2nt-Überhängen an den 3'-Enden

2.5

3.0

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

beider Stränge und einen 19 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich erhielten, zeigten eine signifikant inhibierte GFP-Expression in den untersuchten Geweben (Herz, Niere, Pankreas und Blut), verglichen mit unbehandelten Tieren (Fig. 18 bis 23). Bei den Tieren der Gruppen D und F, denen spezifisch gegen GFP gerichtete dsRNA mit glatten Enden und einem 22 Nukleotidpaare umfassenden Doppelstrangbereich appliziert wurde, zeigten nur jene Tiere, die die dsRNA in einer Dosis von 50 μ g/kg Körpergewicht pro Tag erhielten, eines spezifische Inhibition der GFP-Expression, die allerdings weniger deutlich ausgeprägt war als die der Tiere in Gruppe R.

Die zusammenfassende Auswertung von GFP-Inhibition in den Gewebeschnitten und im Western Blot ergibt, dass die Inhibition der GFP-Expression im Blut und in der Niere am stärksten ist (Fig. 18, 21 und 22).

V. Hemmung der Genexpression des EGF-Rezeptors mit dsRNA als therapeutischer Ansatz bei Krebsformen mit EGFR-

20 <u>Überexpression oder EGFR-induzierter Proliferation:</u>

Der Epidermal Growth Factor (=EGF))-Rezeptor (=EGFR) gehört zu den Rezeptor-Tyrosinkinasen, transmembranen Proteinen mit einer intrinsischen Tyrosinkinase-Aktivität, die an der Kontrolle einer Reihe von zellulären Prozessen wie Zellwachstum, Zelldifferenzierungen, migratorischen Prozessen oder der Zellvitalität beteiligt sind (Übersicht in: Van der Geer et al. 1994). Die Familie der EGFR besteht aus 4 Mitgliedern, EGFR (ErbB1), HER2 (ErbB2), HER3 (ErbB3) und HER4 (ErbB4) mit einer transmembranen Domäne, einer cysteinreichen extrazellulären Domäne und einer intrazellullären katalytischen Domäne. Die Sequenz des EGFR, einem 170 kDa Protein, ist seit 1984 bekannt (Ullrich et al., 1984).

Aktiviert wird der EGFR durch Peptid-Wachstumsfaktoren wie EGF, TGFα (transforming growth factor), Amphiregulin, Betacellulin, HB-EGF (heparin-binding EGF-like growth factor) und Neurequline, Ligandenbindung induziert die Bildung von Homooder Heterodimeren mit nachfolgender Autophosphorylierung zytoplasmatischer Tyrosine (Ullrich & Schlessinger, 1990; Alroy & Yarden, 1997). Die phosphorylierten Aminosäuren bilden die Bindungsstellen für eine Vielzahl von Proteinen, die an den proximalen Schritten der Signalweiterleitung in einem komplexen Netzwerk beteiligt sind. Der EGFR ist an den ver-10 schiedensten Tumorerkrankungen beteiligt und damit ein geeignetes Target für therapeutische Ansätze (Huang & Harari, 1999). Die Mechanismen, die zu einer aberranten EGFR-Aktivierung führen, können auf Überexpression, Amplifikation, konstitutiver Aktivierung mutanter Rezeptor-Formen oder autokrinen Loops beruhen (Voldborg et al., 1997). Eine Überexpression des EGFR wurde für eine Reihe von Tumoren beschrieben, wie z.B. Brustkrebs (Walker & Dearing, 1999), Nicht-Klein-Lungenkarzinom (Fontanini et al., 1998), Pankreaskarzinomen, Kolonkarzinom (Salomon et al., 1995) und Glioblastomen 20 (Rieske et al., 1998). Insbesondere für maligne Glioblastome sind bisher keine effizienten und spezifischen Therapeutika verfügbar.

25 Ausführungsbeispiel:

30

Zum Nachweis der Wirksamkeit der dsRNA bei der spezifischen Inhibition der EGFR-Genexpression wurden U-87 MG-Zellen (humane Glioblastomzellen), ECCAC (European collection of animal cell culture) Nr. 89081402, verwendet, die mit spezifisch gegen den EGF-Rezeptor (Sequenzprotokoll SQ 51) gerichteten dsRNA transfiziert wurden. Nach ca. 72 Stunden Inkubation wurden die Zellen geerntet, Protein isoliert und im Western Blot Verfahren die EGFR-Expression untersuutt.

Versuchsprotokoll:

dsRNA-Synthese:

5 Mittels eines RNA-Synthesizers (Typ Expedite 8909, Applied Biosystems, Weiterstadt, Deutschland) und herkömmlicher chemischer Verfahren wurden die aus den Sequenzprotokollen ersichtlichen RNA-Einzelstränge und die zu ihnen komplementären Einzelstränge synthetisiert. Anschließend erfolgte die Reinigung der rohen Syntheseprodukte mit Hilfe der HPLC. Verwendet wurde die Säule NucleoPac PA-100, 9x250 mm, der Fa. Dionex; als Niedersalz-Puffer 20 mM Tris, 10 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril und als Hochsalz-Puffer 20 mM Tris, 400 mM NaClO4, pH 6,8, 10% Acetonitril und er Einzelstränge zum Doppelstrang erfolgte durch Erhitzen des stöchiometrischen Gemischs der Einzelstränge in 10 mM Natriumphosphatpuffer, pH 6,8, 100 mM NaCl, auf 80-90°C und nachfolgendes langsames Abkühlen über 6 Stunden auf Raumtemperatur.

20

Aussaat der Zellen:

Alle Zellkulturarbeiten wurden unter sterilen Bedingungen in einer entsprechenden Werkbank (HS18, Hera Safe, Kendro, Heraeus) durchgeführt. Die Kultivierung der U-87 MG-Zellen erfolgte im Brutschrank (CO2-Inkubator T20, Hera cell, Kendro, Heraeus) bei 37°C, 5% CO2 und gesättigter Luftfeuchtigkeit in DMEM (Dulbecco`s modified eagle medium, Biochrom) mit 10% FCS (fetal calf serum, Biochrom), 2 mM L-Glutamin (Biochrom), 1 mM Natrium-Pyruvat (Biochrom), 1xNEAA (Nonessetial Aminoacids, Biochrom) und Penicillin/Streptomycin (100 IE/100 µg/ml, Biochrom). Um die Zellen in der exponentiellen Wachstumsphase zu halten, wurden die Zellen alle 3 Tage passagiert. 24 Stunden vor der Applikation der dsRNA mittels Transfektion wurden die Zellen trypsiniert (10x Trypsin/EDTA,

Biochrom, Deutschland) und mit einer Zelldichte von 5 x 10⁵ Zellen/Vertiefung in einer 6-Well-Platte (6-Well Schalen, Labor Schubert & Weiss GmbH) in 1,5 ml Wachstumsmedium ausgesät.

5

Applikation der dsRNA in kultivierte U-87 MG-Zellen: Die Applikation der dsRNA erfolgte mittels Transfektion mit dem OligofEctAMINE™ Reagent (Life Technologies) gemäß den Angaben des Herstellers. Das Gesamt-Transfektionsvolumen betrug 1 ml. Zuerst wurde die dsRNA in serumfreiem Medium verdünnt: 10 Dazu wurden pro Well 0,5 µl einer 20 µM Stammlösung spezifisch gegen EGFR gerichteten dsRNA und 9,5 µl einer 20 µM Stammlösung unspezifischer dsRNA (K1A/K2B) mit 175 µl serumfreiem Medium verdünnt (200 nM dsRNA im Transfektionsansatz bzw. 10 nM spezifische EGFR-dsRNA). Das OligofectAMINETM Rea-15 gent wurde ebenfalls in serumfreien Medium verdünnt: pro Well 3 ul mit 12 ul Medium und danach 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Danach wurde das verdünnte OligoFectAMINE™ Reagent zu den in Medium verdünnten dsRNAs gegeben, gemischt und für weitere 20 min bei RT inkubiert. Während der Inkubation wurde ein Mediumwechsel durchgeführt. Die Zellen wurden dazu 1 x mit 1 ml serumfreiem Medium gewaschen und mit 800 µl serumfreiem Medium bis zur Zugabe von dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent weiter im Brutschrank inkubiert. Nach der Zugabe von 200 μl 25 dsRNA/OLIGOFECTAMINE™ Reagent pro Well wurden die Zellen bis zur Proteinisolierung weiter im Brutschrank inkubiert.

Proteinisolierung:

30

Ca. 72 Stunden nach der Transfektion wurden die Zellen geerntet und eine Proteinisolierung durchgeführt. Dazu wurde das Medium abgenommen und das Zellmonolayer 1 x mit PBS gewaschen. Nach Zugabe von 200 µl Proteinisolierungspuffer (1x Protease-Inhibitor "Complete", Roche, 50 mM HEPES, pH 7,5,

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 38

150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 2,5 mM EGTA, 10% Glyzerin, 0,1% Tween-20, 1 mM DTT, 10 mM β -Glycerinphosphat, 1 mM NaF, 0,1 mM Na₃VO₄) wurden die Zellen mit Hilfe eines Zellschabers abgelöst, 10 min auf Eis inkubiert, in ein Eppendorf-Reaktionsgefäß überführt und bei -80°C für mindestens 30 min gelagert. Nach dem Auftauen wurde das Lysat für 10 sec mit einem Dispergierer (DIAX 900, Dispergierwerkzeug 6G, Heidolph-Instruments GmbH & Co KG, Schwabach) auf Stufe 3 homogenisiert, für 10 min auf Eis inkubiert und für 15 min bei 10 14.000xg, 4°C (3K30, Sigma) zentrifugiert. Mit dem Überstand wurde eine Proteinbestimmung nach Bradford mit dem Roti®-Nanoquant-System von Roth (Roth GmbH & Co., Karlsruhe) nach Angeben des Herstellers durchgeführt. Dazu wurden je 200 µl Proteinlösung in geeigneter Verdünnung mit 800 µl 1x Arbeitslösung gemischt und die Extinktion in Halbmikrokuvetten bei 15 450 und 590 nm gegen Aqua dest. in einem Beckman-Spektralphotometer (DU 250) gemessen. Für die Eichgerade wurden entsprechende BSA-Verdünnungen verwendet (perliertes BSA, Sigma).

20

SDS-Gelelektrophorese:

persulfat, 5 μ l TEMED.

Die elektrophoretische Auftrennung der Proteine erfolgte in einer Multigel-Long Elektrophoresekammer von Biometra mit einer denaturierenden, diskontinuierlichen 7,5% SDS-PAGE (Po-25 lyacrylamid Gelelektrophorese) nach Lämmli (Nature 277: 680-685, 19970). Dazu wurde zunächst ein Trenngel mit 1,5 mm Dikke gegossen: 3,75 ml Acrylamid/Bisaacrylamid (30%, 0,9%), 3,8 ml 1 M Tris/HCl, pH 8,4, 150 µl 10% SDS, 7,15 ml Agua bidest., 150 µl Ammoniumpersulfat (10%), 9 µl TEMED (N.N.N'.N'-30 Tetramethylendiamin) und bis zum Auspolymerisieren mit 0,1% SDS überschichtet. Danach wurde das Sammelgel gegossen: 0,83 ml Acrylamid/Bisacrylamid (30%/0,9%), 630 µl 1 M Tris/HCl, pH 6,8, 3,4 ml Agua bidest., 50 µl 10% SDS, 50 µl 10% AmmoniumFür den Auftrag auf das Gel wurden die Proteinproben 1:3 mit 4x Probenpuffer (200 mM Tris, pH 6,8, 4% SDS, 100 mM DTT (Dithiotreithol), 0,02% Bromphenolblau, 20% Glycerin) versetzt, für 5 min bei 100°C denaturiert, nach dem Abkühlen auf Eis kurz abzentrifugiert und auf das Gel aufgetragen. Pro Bahn wurden 35 μg Gesamtprotein aufgetragen. Der Gelauf erfolgte wassergekühlt bei RT und konstant 50 V. Als Längenstandard wurde der Kaleidoskop-Proteingelmarker (BioRad))

Western Blot und Immundetektion:

Der Transfer der Proteine vom SDS-PAGE auf eine PVDF (Polyvenyldifluorid) - Membran (Hybond-P, Amersham) erfolgte im semidry Verfahren nach Kyhse-Anderson (J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210, 1984) bei RT und einer konstanten Stromstärke von 0,5 mA/cm2 für 1,5 h. Als Transferpuffer wurden verwendet: Kathodenpuffer (30 mM Tris, 40 mM Glycin, 10% Methanol, 0,01% SDS; pH 9,4), Anodenpuffer I (300 mM Tris, pH 20 10,4, 10% Methanol) und Anodenpuffer II (30 mM Tris, pH 10,4, 10% Methanol). Vor dem Zusammensetzen des Blotstapels mit 3MM Whatman-Papier (Schleicher & Schüll) wurden das Gel in Kathodenpuffer und die PVDF-Membran (zuvor 30 sec in 100% Methanol) in Anodenpuffer II inkubiert (5 min): 2 Lagen 3MM-Papier (Anodenpuffer I), 1 Lage 3MM-Papier (Anodenpuffer II), PVDF-25 Membran, Gel, 3 Lagen 3MM-Papier (Kathodenpuffer). Zum Überprüfen des elektrophoretischen Transfers wurden sowohl die Gele nach dem Blotten als auch die Blotmembranen nach der Immundetektion mit Coomassie gefärbt (0,1% Coomassie G250, 45% Methanol, 10% Eisessig).

Die Blotmembran wurde nach dem Transfer in 1% Magermilchpulver/PBS/0,1% Tween-20 für 1h bei RT inkubiert. Danach wurde dreimal für 3 min mit 0,1% Tween-20/PBS gewaschen. Alle nach-

folgenden Antiköperinkubationen und Waschschritte erfolgten in 0.1% Tween-20/ PBS. Die Inkubation mit dem Primärantikörper (human EGFR extracellular domain, specific goat IgG, Cat-Nr. AF231, R&D Systems) erfolgte auf einem Schüttler für 2h bei RT in einer Konzentration von 1,5 μ g/ml. Danach wurde 3 x 5 min gewaschen und für 1h bei RT mit dem Sekundärantikörper (donkey anti-goat IgG Horseradish Peroxidase gelabelt, Santa Cruz Biotechnology) inkubiert (1:10.000 verdünnt). Nach dem Waschen (3 x 3min in PBS/0,1% Tween-20) erfolgte sofort die Detektion mittels ECL-Reaktion (enhanced chemiluminescence): Zu 18 ml Aqua dest. wurden 200 µl Lösung A (250 mM Luminol, Roth, gelöst in DMSO), 89 µl Lösung B (90 mM p-Coumarsäure, Sigma, gelöst in DMSO) und 2 ml 30% H2O2-Lösung pipettiert. Je nach Membrangröße wurden 4-6 ml direkt auf die Membran pipettiert, 1 min bei RT inkubiert und danach sofort ein Röntgenfilm (Biomax MS, Kodak) aufgelegt.

Die hier verwendeten Sequenzen sind in der nachstehenden Tabelle 3 sowie in den Sequenzprotokollen SQ153, 157, 158, 168-20 173 wiedergegeben.

| ES-7 | SQ168 SQ169 | (A) (B) | 5'- AACACCGCAGCAUGUCAAGAU -3' 3'- UUUUGUGGCGUCGUACAGUUC -5' | 2-19-2 |
|---------------|----------------|------------|--|-----------------------------------|
| ES-8 | SQ170 SQ171 | (A) | 5'- AAGUUAAAAUUCCCGUCGCUAU -3' 3'- CAAUUUUAAGGGCAGCGAUAGU -5' | 2 ⁵ -19-2 ⁵ |
| ES2A/ ES5B | SQ172 SQ173 | (A) (B) | 5'- AGUGUGAUCCAAGCUGUCCCAA -3' 3'- UUUCACACUAGGUUCGACAGGGUU -5' | 0-22-2 |
| K2 | SQ157 SQ158 | (A) (B) | 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCAUG -3' 3'- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU -5' | 2-22-2 |

| K1A/ | SQ153 | (A) | 5'- ACAGGAUGAGGAUCGUUUCGCA | -3′ | 0-22-2 |
|------|-------|-----|------------------------------|-----|--------|
| K2B | SQ158 | (B) | 3´- UCUGUCCUACUCCUAGCAAAGCGU | -51 | |
| | | | | | |

Tabelle 3

Inhibition der EGFR-Expression in U-87 MG Glioblastom-Zellen: 24 Stunden nach dem Aussäen der Zellen wurden diese mit 10 nM dsRNA wie angegeben (Oligofectamine) transfiziert. Nach 72 Stunden wurden die Zellen geerntet und Protein isoliert. Die Auftrennung der Proteine erfolgte im 7.5% SDS-PAGE. Pro Bahn wurden je 35 μg Gesamtprotein aufgetragen. In Fig. 24 ist die 1.0 entsprechende Western Blot-Analyse gezeigt, aus der hervorgeht, dass sich mit der spezifisch gegen das EGFR-Gen gerichteten dsRNA mit einem 2nt-Überhang am 3'-Ende des Antisinn-Strangs die EGFR-Expression nach Transfektion in U-87 MG-Zellen signifikant gegenüber den entsprechenden Kontrollen 15 inhibieren lässt. Diese Inhibition der Expression eines endogenen Gens durch spezifische dsRNA bestätigt somit die in Ausführungsbeispiel II angeführten Ergebnisse zur Inhibition der Expression eines nach transienter Transfektion in die Zelle eingebrachten artifiziellen Gens. Die durch ES-7 bzw. 20 ES-8 vermittelte Inhibition der EGFR-Expression ist deutlich geringer. Die in Fig. 24 verwendeten dsRNAs sind Tabelle 3 zu

25 VI. Hemmung der Expression des Multidrug resistance Gens 1 (MDR1):

Versuchsprotokoll:

entnehmen.

Der in vitro Nachweis für das Blockieren der MDR1-Expression
30 wurde in der Kolonkarzinom-Zellinie LS174T (ATCC - American
Type Culture Collection; Tom et al., 1976) durchgeführt. Von

dieser Zellinie ist bekannt, daß die Expression von MDR1 durch Zugabe von Rifampicin zum Kulturmedium induzierbar ist (Geick et al., 2001). Transfektionen wurden mit verschiedenen käuflichen Transfektions-Kits (Lipofectamine, Oligofectamine, beide Invitrogen; TransMessenger, Qiagen) durchgeführt, wobei der TransMessenger Transfektions-Kit sich als für diese Zellinie am geeignetsten herausstellte.

Zur Durchführung der RNA-Interferenz-Experimente wurden 4 kurze doppelsträngige Ribonukleinsäuren R1-R4 eingesetzt, deren Sequenzen in Tabelle 4) gezeigt sind. Die Ribonukleinsäuren sind mit Abschnitten der kodierenden Sequenz von MDR1 (Sequenzprotokoll SQ 30) homolog. Die Sequenzen R1 - R3 bestehen aus einem 22-mer Sinn- und einem 24-mer Antisinn-Strang, wobei der entstehende Doppelstrang am 3'-Ende des Antisinn-Stranges einen 2-Nukleotid-Überhang aufweist (0-22-2). Die Sequenz R4 entspricht R1, jedoch besteht sie aus einem 19-mer Doppelstrang mit je 2-Nukleotid-Überhängen an jedem 3'-Ende (2-19-2).

20

| <u>Name</u> | Sequenz- proto- koll-Nr. | Sequenz | Position in Daten- |
|-------------|--------------------------------|--|--------------------|
| - | | | bank-# |
| | | | AF016535 |
| Seq | SQ141 | 5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG A-3' | 1320-1342 |
| R1 | SQ142 | 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA UUC U-5' | 1335-1318 |
| Seq | SQ143 | 5'- UAU AGG UUC CAG GCU UGC UGU A-3' | 2599-2621 |
| R2 | SQ152 | 3'-CG AUA UCC AAG GUC CGA ACG ACA U-5' | 2621-2597 |
| Seq | SQ144 | 5'- CCA GAG AAG GCC GCA CCU GCA U-3' | 3778-3799 |
| R3 | SQ145 | 3'-UC GGU CUC UUC CGG CGU GGA CGU A-5' | 3799-3776 |
| Seq | SQ146 | 5'- CCA UCU CGA AAA GAA GUU AAG-3' | 1320-1341 |
| R4 | SQ147 | 3'-UG GGU AGA GCU UUU CUU CAA U -5' | 1339-1318 |

| ı | | | | | | | | | | | | |
|---|------|-------|--------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|-------|-------------|
| | | | | | | | | | | | | Position in |
| | | | | | | | | | | | | Daten- |
| | | | | | | | | | | | | bank-# |
| | | | | | | | | | | | | AF402779 |
| | K1A/ | SQ153 | 5'- | ACA | GGA | UGA | GGA | UCG | UUU | CGC | A-3' | 2829-2808 |
| | K2B | SO158 | 3'-110 | HAH | CCII | ACII | CCII | AGC | AAA | GCG | 11-5' | 2808-2831 |

Tabelle 4

Die in Tabelle 4 gezeigten Sequenzen sind nochmals im Sequenzprotokoll als Sequenzen SO141-147, 152, 153, 158 wiedergegeben. Die dsRNAs wurden in einer Konzentration von 175 nM jeweils als doppelte Ansätze in die Zellen transfiziert, welche am Tag zuvor in 12-Loch-Platten à 3,8 x 105 Zellen/Vertiefung ausgesät wurden. Dazu wurden pro Transfekti-10 onsansatz 93,3 µl EC-R-Puffer (TransMessenger Kit, Qiagen, Hilden) mit 3,2 µl Enhancer-R vermengt und danach 3,5 µl der jeweiligen 20 μM dsRNA zugegeben, gut gemischt und 5 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Zugabe von jeweils 6 μ l TransMessenger Transfection Reagent wurden die Transfekti-15 onsansätze 10 Sekunden kräftig gemischt und 10 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. In der Zwischenzeit wurde das Medium von den Zellen abgesaugt, einmal mit PBS (Phosphate buffered saline) gewaschen und 200 µl frisches Medium ohne FCS pro Vertiefung auf die Zellen gegeben. Nach Ablauf der 10minütigen Inkubationszeit wurden je 100 ul FCS-freies Medium 20 zu den Transfektionsansätzen pipettiert, gemischt, und die Mischung tropfenweise zu den Zellen pipettiert (die dsRNA-Konzentration von 175 μM bzieht sich auf 400 μl Medium Gesamtvolumen). Die dsRNA/Trans-Messenger-Komplexe wurden 4 Stunden bei 37°C mit den Zellen in FCS-freiem Medium inku-25 biert. Danach wurde ein Mediumwechsel durchgeführt, wobei das frische Medium 10 uM Rifampicin und 10% FCS enthielt. Als

Kontrolle wurde eine unspezifische dsRNA-Sequenz, die keinerlei Homologie mit der MDR1-Gensequenz aufweist, eingesetzt (K) und eine MOCK-Transfektion durchgeführt, die alle Reagenzien außer dsRNA enthielt.

5

Die Zellen wurden nach 24, 48 und 72 Stunden geerntet und die Gesamt-RNA mit dem RNeasy-Mini-Kit von Oiagen extrahiert. 10 μq Gesamt-RNA jeder Probe wurden auf einem 1%igen Agarose-Formaldehyd-Gel elektrophoretisch aufgetrennt, auf eine Ny-

- lon-Membran geblottet und mit 5'-q32P-dCTP random-markierten, 10 spezifischen Sonden zuerst gegen MDR1 und nach dem Strippen des Blots gegen GAPDH als interne Kontrolle hybridisiert und auf Röntgenfilmen exponiert.
- Die Röntgenfilme wurden digitalisiert (Image Master, VDS Pharmacia) und mit der Image-Quant-Software quantifiziert. Dabei wurde ein Abgleich der MDR1-spezifischen Banden mit den entsprechenden GAPDH-Banden durchgeführt.

20 Ergebnisse:

Die Fig. 25 und 26 zeigen Northern-Blots (Fig. 25a, 26a) mit quantitativer Auswertung der MDR1-spezifischen Banden nach Abgleich mit den entsprechenden GAPDH-Werten (Fig. 25b, 26b). Es konnte eine Reduktion der MDR1-mRNA um bis zu 55 % im Vergleich zur MOCK-Transfektion und um bis zu 45 % im Vergleich zur unspezifischen Kontroll-Transfektion beobachtet werden. Nach 48 h ist eine signifikante Reduktion des MDR1-mRNA-Niveaus mit den als R1, R2, R3 (Tabelle 4) bezeichneten dsRNA-Konstrukten erreicht worden. Mit den R4-dsRNA-Konstrukten wurde nach 48 h keine signifikante Reduktion ge-

30 genüber den Kontrollen beobachtet (Fig. 26a und 26b). Nach 74 h war eine deutlich stärkere Reduktion des MDR1-mRNA-Levels mit R1, R2 und R3 gegenüber den Kontrollen im Vergleich zu den 48 h-Werten zu beobachten (Fig. 25a und 25b).

Mit R4 konnte konnte zu diesem Zeitpunkt ebenfalls eine siginifikante Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus erzielt werden. Somit reduzieren die Konstrukte mit einem 2nt-Überhang am 3´-Ende des Antisinnstrangs und einem doppelsträngigen Bereich aus 22 Nukleotidpaaren, relativ unabhängig von dem jeweiligen zum MDR1-Gen homologen Sequenzbereich (nach 48 h; Fig. 26b) das MDR1-mRNA-Level effizienter als die Konstrukte mit mit 2nt-Überhängen an dem 3´-Enden beider Stränge (Antisinn- und Sinnstrang) und einem Doppelstrangbereich von 19 Nukleotidpaaren. Die Ergebnisse bekräftigen damit die in Ausführungsbeispiel IV beschriebene Inhibition der EGFR-Genexpression durch spezifische dsRNAs nach Transfektion in U-87 MG-Zellen.

Die Transfektionseffizienz wurde in einem getrennten Experiment mit Hilfe eines Texas-Red-markierten DNA-Oligonukleotids (TexRed-A(GATC)₅T; ebenfalls 175 mM transfiziert) ermittelt (Fig. 27a, 27b; 400fache Vergrößerung, 48h nach Transfektion). Sie betrug etwa 50% auf der Grundlage der rot fluoreszierenden Zellen im Vergleich zur Gesamtzellzahl. Berücksichtigt man die Transfektionsrate der Zellen von etwa 50%, so legt die beobachtete Verringerung des MDR1-mRNA-Niveaus um ca. 45-55% liegt (verglichen mit den Kontrollen), den Schluss nahe, dass in allen Zellen, die mit spezifischer dsRNA erfolgreich transfiziert werden konnten, die MDR1-mRNA nahezu vollständig und spezifisch abgebaut wurde.

Literatur:

10

Alroy I & Yarden Y (1997): The Erb signalling network in embryogenesis and oncogenesis: signal deversification through combinatorial ligand-receptor interactions. FEBS Letters 410: 83-86.

Bass, B.L., 2000. Double-stranded RNA as a template for gene silencing. Cell 101, 235-238.

Bosher, J.M. and Labouesse, M., 2000. RNA interference: genetic wand and genetic watchdog. Nature Cell Biology 2, E31-E36.

Bradford MM (1976): Rapid and sensitive method for the guan-15 titation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 72: 248-254.

Caplen, N.J., Fleenor, J., Fire, A., and Morgan, R.A., 2000. dsRNA-mediated gene silencing in cultured Drosophila cells: a 20 tissue culture model for the analysis of RNA interference. Gene 252, 95-105.

Clemens, J.C., Worby, C.A., Simonson-Leff, N., Muda, M., Maehama, T., Hemmings, B.A., and Dixon, J.E., 2000. Use of double-25 stranded RNA interference in Drosophila cell lines to dissect signal transduction pathways. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 6499-6503.

Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fe-30 hrenbacher L, Wolter JM, Paton V, Shak S, Liebermann G & Slamon DJ (1999): Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that

has progressed after chemotherapy for metastatic disease. Journal of Clinical Oncology 17: 2639-2648.

Ding, S.W., 2000. RNA silencing. Curr. Opin. Biotechnol. 11, 5 152-156.

Fire,A., Xu,S., Montgomery,M.K., Kostas,S.A., Driver,S.E.,
and Mello,C.C., 1998. Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in Caenorhabditis elegans. Nature
10 391, 806-811.

Fire, A., 1999. RNA-triggered gene silencing. Trends Genet. 15, 358-363.

- Freier, S.M., Kierzek, R., Jaeger, J.A., Sugimoto, N., Caruthers, M.H., Neilson, T., and Turner, D.H., 1986. Improved free-energy parameters for prediction of RNA duplex stability. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 9373-9377.
- 20 Geick, A., Eichelbaum, M., Burk, O. (2001). Nuclear receptor response elements mediate induction of intestinal MDR1 by rifampin. J. Biol. Chem. 276 (18), 14581-14587.
- Fontanini G, De Laurentiis M, Vignati S, Chine S, Lucchi M,
 Silvestri V, Mussi A, De Placido S, Tortora G, Bianco AR,
 Gullick W, Angeletti CA, Bevilaqua G & Ciardiello F (1998):
 Evaluation of epidermal growth factor-related growth factors
 and receptors and of neoangiogenesis in completely resected
 stage I-IIIA non-small-cell lung cancer: amphiregulin and microvessel count are independent prognostic factors of survival. Clinical Cancer Research 4: 241-249.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

Hammond, S.M., Bernstein, E., Beach, D., and Hannon, G.J., 2000. An RNA-directed nuclease mediates post-transcriptional gene silencing in *Drosophila* cells. Nature 404, 293-296.

5 Higgins, C.F. (1995). The ABC of channel regulation. Cell, 82, 693-696.

10

15

2.0

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1993): Generating green fluorescent mice by germline transmission of green fluorescent ES cells. Mech. Dev. 76: 79-90.

Hadjantonakis AK, Gertsenstein M, Ikawa M, Okabe M & Nagy A (1998): Non-invasive sexing of preimplantation mammalian embryos. Nature Genetics 19: 220-222.

Kyhse-Anderson J (1984): Electroblotting of multiple gels: A simple apparatus without buffer tank for rapid transfer of proteins from polyacrylamide to nitrocellulose. J. Biochem. Biophys. Methods 10: 203-210.

Lämmli UK (1970): Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. Nature 277: 680-685.

25 Loo, T.W., and Clarke, D.M. (1999) Biochem. Cell Biol. 77, 11-23.

Huang SM & Harari PM (1999): Epidermal growth factor receptor inhibition in cancer therapy: biology, rationale and prelimi-30 nary clinical results. Investigational New Drugs 17: 259-269.

Limmer, S., Hofmann, H.-P., Ott, G., and Sprinzl, M., 1993. The 3'-terminal end (NCCA) of tRNA determines the structure and

stability of the aminoacyl acceptor stem. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 , 6199-6202.

Montgomery, M.K. and Fire, A., 1998. Double-stranded RNA as a mediator in sequence-specific genetic silencing and co-suppression. Trends Genet. 14, 255-258.

Montgomery, M.K., Xu, S., and Fire, A., 1998. RNA as a target of double-stranded RNA-mediated genetic interference in *Caeno-rhabditis elegans*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 15502-15507.

Rieske P, Kordek R, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M, Bienhat W & Liberski PP (1998): A comparative study of epidermal growth factor (EGFR) and mdm2 gene amplification and protein immunoreactivity in human glioblastomas. Polish Journal of Pathology 49: 145-149.

Robert, J. (1999). Multidrug resistance in oncology: diagno-20 stic and therapeutic approaches. Europ J Clin Invest 29, 536-545.

Stavrovskaya, A.A. (2000) Biochemistry (Moscow) 65 (1), 95-

25

15

Salomon DS, Brandt R, Ciardiello F & Normanno N (1995): Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies: Critical Reviews in Oncology and Haematology 19: 183-232.

30

Tom, B.H., Rutzky, L.P., Jakstys, M.M., Oyasu, R., Kaye, C.I., Kahan, B.D. (1976), In vitro, 12, 180-191.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

Tsuruo, T., Iida, H., Tsukagoshi, S., Sakurai, Y. (1981). Overcoming of vincristine resistance in P388 leukemia in vivo and in vitro through enhanced cytotoxicity of vincristine and vinblastine by verapamil. Cancer Res. 41, 1967-72.

5

Ui-Tei,K., Zenno,S., Miyata,Y., and Saigo,K., 2000. Sensitive assay of RNA interference in *Drosophila* and Chinese hamster cultured cells using firefly luciferase gene as target. FEBS Lett. 479, 79-82.

10

15

Ullrich A, Coussens L, Hayflick JS, Dull TJ, Gray A, Tam AW, Lee J, Yarden Y, Liebermann TA, Schlessinger J et al. (1984): Human epidermal growth factor receptor cDNA sequences and aberrant expression of the amplified gene in A431 epidermoid carcinoma cells. Nature 309: 418-425.

Ullrich A & Schlessinger J (1990): Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell 61: 203-212.

20 Van der Geer P, Hunter T & Linberg RA (1994): Receptor protein-tyrosine kinases and their signal transduction pathways. Annual review in Cell Biology 10: 251-337.

Voldborg BR, Damstrup L, Spang-Thopmsen M & Poulsen HS
25 (1997): Epidermal growth factor Receptor (EGFR) and EGFR mutations, function and possible role in clinical trials. Annuals of Oncology 8: 1197-1206.

Walker RA & Dearing SJ (1999): Expression of epidermal growth 30 factor receptor mRNA and protein in primary breast carcinomas. Breast Cancer Research Treatment 53: 167-176.

Zamore, P.D., Tuschl, T., Sharp, P.A., and Bartel, D.P., 2000. RNAi: double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals. Cell 101, 25-33.

5 Zor T & Selinger Z (1996): Linearization of the Bradford protein assay increases its sensitivity: theoretical and experimental studies. Anal. Biochem. 236: 302-308.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

- und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 20 2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.
- Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
 - 4. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
- 30 5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

15

- 6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, 5 wobei der eine Strang (asl) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
 - 7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
 - 8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
 - 9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 25 10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SO001 bis SO140 aufweist.
- 11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, 30 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

20

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

- Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielqen das MDR1-Gens ist.
- 13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.
 - 14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
 - 15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
- 17. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-25 thogenes Virus oder Viroid ist.
 - 18. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 30 19. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

20. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

21. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

20

- 22. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.
- 23. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
- 24. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol) und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 25. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
- 26. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

- 27. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 28. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; Nacetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
 - 29. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1,
- E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-15 Gruppen gebildet wird.
 - 30. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der N\u00e4he der Enden (E1,
 - E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

20

- 31. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 32. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
 - 33. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

- 34. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 35. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Eildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 36. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei
 die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 38. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
 - 40. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

41. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle.

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

10

- 42. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.
- 15 43. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA.I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
 - 44. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

20

- 45. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.
- 46. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (asl) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (asl) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weite-

ren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten

Bereich (B2) des Zielgens ist.

- 47. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
 - 48. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.

- 49. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 15 50. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
 - 51. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,
- 20 Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.
 - 52. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.
- 30 53. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

- 54. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 55. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- 56. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das 10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
 - 57. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 58. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

- 59. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 60. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 61. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische 30 Verknüpfung erhöht wird.
 - 62. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 61

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

- 63. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
 - 64. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol) - und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 65. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
 - 66. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.
 - 67. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.

- 68. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 30 69. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

- 70. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
- 5 71. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 72. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 73. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
- Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 75. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-25 sidartigen Gebildes gewandt ist.
 - 76. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
 - 77. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

78. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

- 79. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
- 80. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die 10 dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 81. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des 25 einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
 - und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

3.0

82. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ssl) aufweist.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 64

- 83. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
- 84. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1,
- E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
 - 85. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

1.0

86. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder 15 zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

87. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

- 88. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
- 30 89. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Seguenzen S0001 bis SQ140 aufweist.
 - 90. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

3.0

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 65

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

- Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.
- 92. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Seguenzen SO141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -173 verwendet wird. 15
 - 93. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 20 94. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.
- 95. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist. 25
 - 96. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 30 97. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

| 1380 1350 1560 | tgotototte tttcaacgaa agggatoott otacaagggg | agattgatga agtactaccg aagtctggaa tacttactt | cctaccgaca cgtggaaaca aagaacatca gatgaagtct | ccgaggacta ctacttcttc cgagtaccc catgggcagc | aggagorgag atgagatag pagggtcatt gagggtcatt | aagcacatta tagatgccca gagctcaggg gagtctccca | 09 |
|---|---|---|--|--|--|---|-----|
| 17#0 1080 1050 | catcigtgac ggagcgctgg tggccagtic caaattcgtc | atgggcccaa ttgtcttcaa caatgcccat ggaaggatgg | aacccacct ggggagatgt gatggatacc gcctacgaga | taaaccaaa catgctccga ccaagtgatg ccaacacac | ggggtgagtc ctgttcctga acaccgtggc tgcctgcgtc tgcctgcgtc gagacaagca | raccagoctt dagaactttg dagaactttg roccagoctt | SS |
| 180 120 120 | tgccgagcct tgtgcacgag ggcacccttt ggcacccttt | actitgacte tectggtgge cggccatcat atgaccgccg | ggagacatot agtgacatot agtgaccot ctgcccgatg | cacattgga tctgaatgga cgagcattcc gaattttgtg | dertecatgg coctgggcc ggaatgagg coctgggcc ggaatgagga coctggggcc ggaatgagga coctggggggggggggggggggggggggggggggggggg | catgcctact tggactgtca ctgggccatg taccagtgga | 09 |
| 240 480 430 300 | caaatggcac gegetteege gegetteege catgatette | tccagggtct aggtgggcga ccaccact aggccgacat | cgctacgcca taggagagtg cgctacgcca taggagagca | tegaaggaat gtteegaagt gtteegaage gtteegaage | ccatgaaggo aggccaatgt tcgctatctg tcgcttctg atgcctacat | gorgagaros cataatgaca tacgaggoos gaggrgooca | Sħ |
| 150 | ctggctacag accccagtca | ರ್ಯಂಭಾತ್ರ ನ್ಯಾತ್ರವಾಗಿದ್ದ ನ್ಯಾತ್ರವಾಗಿದ್ದ | agcagettca cgtacccaca | сддддясс£в ддсссвявдс | ccccaagacc ccccaagactc acctcccccc ccatcgctcc | gegetegget | 07 |
| | | | | | | <302> MTMME <305> | 32 |
| | | | | | | <3005> | |
| | | | | | suəţďes | C210> 78 <015 | 3.0 |
| 1620 1560 | ccccsggccc | acaeaaceae accccacac | ರಂಭಿಕ್ಕಾರ್ಡಿಗಳಿಗೆ ರಂಭಿಕ್ಕಾರ್ಡಿಗಳಿಗೆ | cedccccdcc | ತರ್ಧದ್ವರಚಿತ್ರ ರಾಧ್ಯರ್ಥವಿಕ್ಕ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗೆ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗಳಿಗ | \$213> Howo \$217> TVF0 | 30 |
| T080 T200 T200 T200 T380 T350 | caccaracc caccagacc caccagacc caccagaca capa cap | aggaggege gecegege gesectet agecetet gesectet gesectet a agesectet agesectet a agesectet a agesectet a agesectet a agesectet a | garrares cocceded arcacade | acceptace decedace caseascetace caccagaces decedaces decedaces decedaces decedaces decedadaces decedad | 20010010 2010100000 201010000 201010000 201010000 201010000 20101000 20101000 20101000 2010100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 20100 2 | Confedence Con | |
| 0790 0790 0790 070 070 070 070 070 070 0 | ccedagecace coccedadecc ccccedadecc caccacacacacacacacacacacacacacacacac | gogadocca agaccagada agaccagada agaccagaca agaca a agaca a agaca a agaca a agaca a agaca a a a | actitottot gattiottottottottottottottottottottottotto | casescolor | 26000000000000000000000000000000000000 | \$213> HOWO \$213> HOWO \$213> 1146 \$213> \$214 \$215 \$216 \$215 \$215 \$216 \$216 \$216 \$216 \$216 \$216 \$216 \$216 | 52 |
| 7000 T T T T T T T T T T T T T T T T T T | 2050-368-20 2056-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20-20- | acadactes of control o | asprjātas partjātas | อลาจขอยอื่อ ออลาจขอยอื่อ ออลาจขอยออลาจขอยออลาจขอยออลาจขอยออลาจ อลาจติดออลาจขอยอิลาจ | 2001020 200 | \$175 Howo \$2175 Howo \$2175 The \$2175 | 52 |

```
gccctgaggg actggatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
     gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcg gcggggcggt gagcgcgct 1620
     geogtggtgc tgecegtget getgetgete etggtgetgg eggtgggeet tgeagtette 1680
     ttetteagae gecatgggae ecceaggega etgetetaet gecagegtte cetgetggae 1740
     aaggtctga
     <210> 79
     <211> 744
10
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> FGF1
15
     <310> XM003647
     <400> 79
     atggccgcgg ccatcgctag cggcttgatc cgccagaagc ggcaggcgcg ggagcagcac 60
     tgggaccggc cgtctgccag caggagggg agcagcccca gcaagaaccg cgggctctgc 120
20
     aacggcaacc tggtggatat cttctccaaa gtgcgcatct tcggcctcaa gaagcgcagg 180
     ttgcggcgcc aagatcccca gctcaagggt atagtgacca ggttatattg caggcaaggc 240
     tactacttgc aaatgcaccc cgatggagct ctcgatggaa ccaaqqatga caqcactaat 300
     totacactot toaacctoat accagtggga ctacgtgttg ttgccatoca gggagtgaaa 360
     acagggttgt atatagccat gaatggagaa ggttacctct acccatcaga actititacc 420
25
     cctgaatgca agtttaaaga atctgttttt gaaaattatt atgtaatcta ctcatccatg 480
     ttgtacagac aacaggaatc tggtagagcc tggtttttgg gattaaataa ggaagggcaa 540
     gctatgaaag ggaacagagt aaagaaaacc aaaccagcag ctcattttct acccaagcca 600
     ttggaagttg ccatgtaccg agaaccatct ttgcatgatg ttggggaaac ggtcccgaag 660
     cctggggtga cgccaagtaa aagcacaagt gcgtctgcaa taatgaatgg aggcaaacca 720
30
     gtcaacaaga gtaagacaac atag
     <210> 80
     <211> 468
35
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> FGF2
40
     <310> NM002006
     <400> 80
     atggcagecg ggagcatcae caegetgeee geettgeeeg aggatggegg cageggegee 60
     tteeegeeeg gecaetteaa ggaccecaag eggetgtact gcaaaaaegg gggettette 120
45
     ctgcgcatcc accccgacgg ccgagttgac ggggtccggg agaagagcga ccctcacatc 180
     aagctacaac ttcaagcaga agagagagga gttgtgtcta tcaaaggagt gtgtgctaac 240
     cqttacctqq ctatgaagga aqatqqaaqa ttactqqctt ctaaatqtqt tacqqatqaq 300
     tgtttctttt ttgaacgatt ggaatctaat aactacaata cttaccggtc aaggaaatac 360
     accagttggt atgtggcact gaaacgaact gggcagtata aacttggatc caaaacagga 420
50 cctgggcaga aagctatact ttttcttcca atgtctgcta agagctga
     <210> 81
     <211> 756
55
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <302> FGF23
60
     <310> NM020638
     <400> 81
```

```
<213> Homo sapiens
                                                           <SIS> DNY
                                                           4511> 807
                                                            <2T0> 83
                                                                      05
 дадосогого водгловадо гродаваера адоросовае радобосья расдоворя 720
 occordars sadadarces accordenda caacadesas sacedacc aderescord een
 cacaracia scoreadas corcarare aracadora recrandad acracosas eno
                                                                      32
 adecadecce desaggacet essasocade egesesada adececet gelecegae 540
 ಂದ್ರವೆನೆನೆನೆಂದಂ ನೆಂದನೆನೆಂಳನೇನ ಆತೇನೆಂದುತ್ತು ಕಡೆಗೆ ಕಾರ್ಲಿಕ್ಕಾರ್ಯ ಚಿತ್ರಾಗಿ ನಿರ್ಕಾಣಕ್ಕೆ ಕೊಂಡಿ
 special radiocrafes producted condector accodecout grounds and
 araayaaana dograanaa ogroyaaaan crorroca adodaryoo dacoyrayyo ann
 gacadacada reseadacea coradedese edadocrece drecreade derescados 540
 addadacca adcacacas acropsora acoscapcas departs acoscapcas acracs acracs and as a
 ccidadacac darracadaca cagracadac adocardaca acarcesed descorrada TSA
  gradacerss reraderder serderesde erderadasde codacedace edesdeddae en
                                                            Z8 <000 >>
                                                                      97
                                                      <310> NW002547
                                                          <305> EGE3
                                                               <005>
                                                                      0.2
                                                  <213> Howo aspiens
                                                          ANG <SIS>
                                                           <5TT> \L20
                                                            <SIO> 85
                                                                       SI
                              ссадиядась дососсось соссиядью высыя
 95/
 97. adagacada esadadacada casacas cacacada adascada adascada
 coddcccodd carcardara gagdagara codgdacaca gddgaggaggd cacagraddac een
 decdyddydd ycheddydd ddyceecand yyddiaedy ydeecadda caddyngyng en
 aggaacgaga tococolaat teacticaac accocoatac cacggoggoa caccoggago 540
 dodysdada correction addertase cosecocar serecesarr cordreceda 480
 deseacggar acgacycles ccacholoca cadialcach toolggcag totgggccgg 420
 addition gardened services gagacted gagacter gardened gardened and
 nos obbedecini ebbrechici coerabeede coerbrechici bbecenica 6616111066
 aradada escacerce decescerce edidoccide raerosara ededaendara 747
 geografies esdecaded caddascade paccacede adaptecada dastadaces ISO
 greeteagag cetateceaa tgeeteceea etgetegget ceagetgggg tggeete 120
  spannadad cocaccos deponadane paraconal desacacco esdespade en
                                S6/6#
bC.I.\Eb05\00125
                                                        £69$$0/70 OA
```

ageoctates agressagat teccettet geacteggs assataces creadigass 780 cadcoddado adocadason profificaco diffacidino chosasadas asalcoscon 720 dddrdcsdcc cccdddfraa accccagcat atctctaccc attttcttcc aagattcaag 660

scrassess caddocada dragtardr docordasta asadadasa adocasacas eun андитондуд адодититов адававать с на выбостоя в выпостоя выбостоя в выпостоя выбостоя в выпостоя в выбостоя в recepted a racessassa addasascre catgeasgra ceagurese agardaerge 480 prodesers pracedanc readdaser dradasers deadsappr cadcascas 420 orderdator secondaria caraticaat ggatocoada aageeaatat atta

radagacecc cadadacacca deccadeeda crerectaes dedradacer cadringes 300 госгососов свасьсьсь вадсядсевя даяварадсь радядсядай сватьсься 240 occataggor coagoagoag acagagoago agtagogota tgtottocto trotgootoo 180 ogodddaga gdodrorodo coccasadda caaccodaa codordocaa rdaraddaaa TXD gradencia corrector corector readecade rascored caccidades 09

99

09

E8 <000>> #9##00WN <0TE> <305> EGE2 <3005> 95

```
dradgaatig acaaagacaa geceaaggag geggeeeeg eggeegtgaa gatgttgaaa 1560
сраясясрай асячассоср адачадар расррадаю высрадарся восодячася 1200
ನಂತನೆನೆನಿನ್ಕಿಂದ ಂದತ್ತಿನ್ಕೊತ್ತು ತಂಗಿಗೆಂದುವುದ ಇತ್ತು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ್ಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ತಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ತಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ
sacaccege rggradgar aacaacge erectreaa cggcagacae coccargerg 1380
одрядососо гдоодавая дарамомарт годдогдама сомдогосью сардамогос 1320
sagascacya coasysagoc agachicago agocagocgg chibicacaa gobaccaaa 1260
tactgoatag gggtottott aatogootgt atggtggtaa cagtcatoot gtgcogaatg 1200
cosdedenta desagrada describes dericeces sersectes deradeceri II40
acgtgorigg ogggtaatto tattgggata tootitoadt otgeatggtt gacagttotg 1080
дасявадая ггдаддагог стагагодд аагдгааст ггдаддасдс гддаддагат 1020
     recommendation of the contract of the contract
     recedingled coordecoog carcoading areasoned regarded edesards
     ddscraccad csssracca cscsdradac ddsddsgaga redsdrrat cracssdar 840
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          09
     astoacacut accadetega tgrtgtggag cgatogeete accedeceat cetecaagee 780
     dradroccer organisady saattatac tgtgtggtgg agaatgaata ogggtoceto 720
     ರಿಕರಿಂತ್ರಂಡಿಂಡ ಕ್ಷಾನೆರಿಕರಿಕಿಂದ ಆತರಿಕ್ಕಾಂಡಿಕ ತತಂಂತರಿಂತಂಕ ನಿರ್ವಿತಂತರ ಕ್ಷಾನೆರಿಕಿಕ್ಕಾರಿ ಕಿಳ್ಳು
     ರಿಂಂಡಿರೆಡಿರಿಡಿಗಳ ಅಂದರವಾಗಿರುವ ಕಾರುವಾಗಿ ಕ
     aagatggaaa agoggotooa tgotgtgoot goggodada otgtoaagtt togotgooda 540
     ardgigaatg toagagagaa cagtaacaac aagagagaga cgataciggac caacacagaa 480
     диссоддос гогатдогра растдосадт аддастдта воядтдавае стдутаст 360
     nor edenosoro obobbleren edenbinari bebbbbinen nobibecebb energenoo
     oderdeerd: rdygydgrdd cdecdrdyre ydriddycry yddyrddddr degerfalddd 740
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            ΟĐ
     searcases rerecesed agasdegra gradedade eaggadadre geradadad 180
     docoddcccc corresdrr sdrrdsddar sceaerrad adocadaada docaccaacc 120
         signicador aggarogiti estotaceta areatadres cestagesse etigicecta 60
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               98 <005>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            98
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                <3T0> NW000T&T
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 <305> EGEES
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                <0005>
                                                                                                                                                                                                                                                                                         <ST3> HOWO ESDTEUS
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          <SIS> DNW
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      997Z <TTZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               98 <0TZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            52
                                                                                         66pap6000 app6600006 66aaap66p6 poo6pa66o6 a6aaa6pa6a
       adocaccaca coaccaagea gagecigege trogagitee teaactacee geeciteaeg 600
     cracederia corratrode addonadire riddocrice cooderrada coddocoodo eso
     graddaggad daggddgard cararcagd daggradaa radgdaggagg cracgadad «No
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            20
       ರಿಶೇರಿದಂದಿಕಾರಿಕ ರಾಧಿದ್ದಾರ ಆರಂಭದಿಗಳಿಗೆ ಅತ್ಯಂತ ಪರಿಕಾರಿದ್ದಾರ್ಥ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಷಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸುತ್ತವಾಗಿ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸುತ್ತವಾಗಿ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸುತ್ತವಾಗಿ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸುತ್ತವಾಗಿ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಕಿಸಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ್ಷಿದ ಕ್ಷಣಕ
       ರಿತಂದಾರ್ಧದ ರಾತಕಾರ್ಯದರ್ಭ ರಾಧ್ಯಕ್ಷಕ್ಷಣದ ರಾತಕ್ಷಣದ ಕ್ಷಕ್ಷಣದ ಕ್ಷಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಕ್ಟಣದ ಕ್ಷಕ್ಟಣಗಳು
       ತರೆಂಡೆಡಿದೆತತರೆಂ ತಂದ್ರದಿಂತದಿದ್ದೇ ಎಂದರಿದೆಂದಿಕು ತಮ್ಮಂತಾರ್ಯ ಕರ್ವಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ತಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ತಿಸಿಕು ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿಕು ಪ್
     ರೇಡಿರೇಡಿತಂಡಿಡಿ ತರಂತರಿದಂದಂತೆ ಅಂಡುಂಡಿರಂದಂ ತರಂತರಿಕಾರ್ಯ ಆರಂಭಿಸಲಾಗಿತ್ತು
       osagoccagg taactgrea grocicacor aartitadac agoatgragg ggagoagag
         gradados do controla do contro
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  6TT900WN <0TE>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       <305> EGE8
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            OIL
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   <005>
                                                                                                                                                                                                                                                                                          <SI3> Howo asprena
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          WNG SZIZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           679 <TIZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            9
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 ₽8 <0TZ>
```

гасадасься адгресдсть еддагаа

| | | | | sspiens | <211> 86 <211> 2421 <211> 2421 <212> 0moH <212> | 20 |
|---|---|---|---|---|--|----|
| | абдоддебде | aagcagttgg gacctcagcc tcttcaggag | accaacgtto ggaatacttg aagttottgt | cctcccagag caaccaatga ctgacacaag | catgcagtgc ctcactctca cctagttacc | ST |
| casasagaca 2160 cactttaggg 2100 cactttaggg 2100 | taacagaaa tagactatta coctgtttga gggagatett agctgctgaa | atcaacata getecagaag getecagaag geactetea geactetea | saceacaga casacagasca casacagasca casacagasca casacagasca casacasas casacagas cas casacagas cas cas casacagas cas ca cas cas cas cas cas cas cas ca | atogagatt actttggact ggcttccagt gtgatgtctg acccagggat | asatgtatto asaatagoag accaatoaga actcatcaga ggctcgccct | 01 |
| 4999cctctc 1680 49cccggagg 1740 9atgaccttc 1800 | agatggagat geacacagga atacctccg ctgaggaga ttaadaagca | cttggagcct aacctccgag aacctccgag | catasatott ototasaggo otatgacatt | acaagaatat ttgagtatge tggagtactc | strgggassc coscocggs coscocggs | g |
| | | S6/IS | | | | |
| bCL/Eb05/00125 | | 50/15 | | | E69SS0/70 OA | |

атадоодсогд аддоогодь тдасодадье совосовое обадтоого обдетость 2040 decardoses scoredades cracasadas sesseesad decaderación cardada Taso одсяяданда надрамной доможной выдаманий сединений подражений подра

драдоссада доярадня сррадосоро сядяядрая росясядадя сорадорасо 1800 всогдсявде сдеседадда деадерсаес ресанддаес радрассра сдесенесад 1800 adrascetge aggetteet gegggegegg eggeceegg geetggacta etecttegac 1740 crdcrdddod cordogodog dddodddooc crdrgodrdo rddrddgada cacadoog Tean дасордардь съдядагода дардагодая ардагодода авсясавая сарсарово 1620 ಆಕರ್ನಿಂದರೇಕ ಂಂಡಿದಕರೆಂದಿಗೆ ಡಿಕಾರಿಕರೆಂದರ ಕಾಕರಿಕರಿಂದ ಕರ್ನಿಂದಿ 1980 ನಿರ್ದೇಶಿ ನಿರ್ದಾಶಕ ನಿರ್ದೇಶ ನಿರ್ದಾಶಕ ನಿರದಾಶಕ ನಿರ್ದಾಶಕ ನಿರದಾಶಕ ನಿರ್ದಾಶಕ ನಿರ್ದಾ decourse serdddader dreredddes edderdaece rdddesades cerrddddad Tren доячадастар осроядадая аддоссояса срадосяята роросандор самасрасор 1380 cascadação coccadados cascacaços seasocos sesesocaco adededesee 1320 соссоряда ваддостдада стососовое дедововада тогосодоть осодотовад 1260 andadornor recrarres condandara dedacraras cacrondeca condedesac T500 ರಿಕರಿಸಲಾದರಿ ದರಿಸಲಾದಕ ದಾರ್ಪಕ್ಷ ಪ್ರದೇಶದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಆರೋಧ್ಯ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಗಾಗು dedddessir erstedddir richestese ferdediada iddiadae deesdedda TARA crededdicc refectides esecdicaee richaddeed coddddadis esecideedd 1020

ಡಿತಂಡಿರಿತಂತರ ರಂಭಾರತಿಗಳು ರಾಧಿರಂಭರತನೆ ತಂಡಿದಿರಡಿದಿಂದ ರಭ್ಯತತನೆಗಳು ನೀರಿ ರೀತಂತರಿಂದಂ ತಂತ್ರಂದಾರಕ್ಕಿದ ರಿಂದಂತಾರಿಂತಂ ರೈದಿರಿತರಿದ್ದಿರಿತ ತಂದಿರಿದಾರಿಯತ್ತ ವಿದ್ಯಾರ್ಥಿಯ ಕ್ರಿ ರ್ಡಿಯಾದ್ಯ ಪಡೆದ ಪಡೆದ ಪಡೆದ ಪಡೆದ ಪಡೆದ ಪಡೆದ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರತ್ಯವಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರ роддиссовой домисьмом строновий дваминий принце соружения 720

ತ್ತುದ್ಧರಿಕ್ಕಾರ ರಾಜಕಾರ್ಯಕ್ಷರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣಕ್ васосовобе сососвето седдоердава васодовода вотосовода одвосвое 600 вадавдостдо годосодстдос досодсовае вседсодос эдосодогодого эфо derdeddes seddrafade seseddafac cerrecidde secddocode dodderddes ೧೯೯೦ಕರ್ನಿಕೊಂಡುವ ನಡೆದಿದೆ ಕೆರುಗಳು ಕೆರುಗಳ сводаддает седдудеств свустуссу свосудстся сусья сосудсуст седтусти збо ರ್ಧರಿವೇದರಂದರ ರಡಿರಿತಿರುವುದರ ರಂಧವರ್ಧವಿವಿದೆ ರಂಧರಾವಿರವಿರು ಧರ್ವತಿರುವುದರು ೨೦೦ ಕರ್ನಿಂದಂದರೆ ಎಂದು ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಾಡಿಕೆ ಕರ್ನಿಸ್ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಣಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಣಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಣಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಣಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರ್ನಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಣಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕರಿಸಿ ಕರಡಿಸಿ ಕಿಸಿ ಕಿಸಿ ಕಿಸಿ ಕಿಸಿ ಂತತೆಕನೆಂದುವ ನೆಂದುಕೊಂಡುವು ನಿರಾಮಿಗಾಗಿತ್ತು. ಬರುವ ನಿರ್ವಹಿಸಿದ ನಿರ್ವಹಿಸಿದ ನಿರ್ವಹಿಸಿದ ಬರುವ recreddedr cereddddec ddedeedad dredridddd dededdaede edreceddde TX0

#FRARCOCC CFRCCFRCOC CCFCRCRCFC FRARCOC FRACC#FCRF RACCRCRCC en

09

St

ΟĐ

30

52

98 <000>> <3T0> NW000T€5 <305> EGEE3

<3002>

```
ggggtcctgc tctgggagat cttcacgctg gggggctccc cgtaccccgg catccctgtg 2100
     gaggagetet teaagetget gaaggagge cacegeatgg acaagecege caactgeaca 2160
     cacgacctgt acatgatcat gcgggagtgc tggcatgccg cgccctccca gaggcccacc 2220
     ttcaagcagc tggtggagga cctggaccgt gtccttaccg tgacgtccac cgacgagtac 2280
     ctggacctgt cggcgccttt cgagcagtac tccccgggtg gccaggacac ccccagctcc 2340 agctcctcag gggacgactc cgtgtttgcc cacgacctgc tgcccccggc cccacccagc 2400
     agtgggggt cgcggacgtg a
                                                                          2421
10
    <210> 87
     <211> 2102
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
15
     <300>
     <302> HGF
     <310> E08541
     <400> 87
20
     atgcagaggg acaaaggaaa agaagaaata caattcatga attcaaaaaa tcagcaaaga 60
     ctaccctaat caaaataqat ccagcactqa aqataaaaac caaaaaaqtg aatactgcag 120
     accastgtgc tastagatgt actaggasta asggacttcc attracttgc asggcttttg 180
     tttttgataa agcaagaaaa caatgcctct ggttcccctt caatagcatg tcaagtggag 240
tgaaaaaaga atttggccat gaatttgacc tctatgaaaa caaagactac attagaaact 300
25
     gcatcattgg taaaggacgc agctacaagg gaacagtatc tatcactaag agtggcatca 360
     aatgtcagcc ctggagttcc atgataccac acgaacacag ctttttgcct tcgagctatc 420
     ggggtaaaga cctacaggaa aactactgtc gaaatcctcg aggggaagaa gggggaccct 480
     ggtgtttcac aagcaatcca gaggtacgct acgaagtctg tgacattcct cagtgttcag 540
     aagttgaatg catgacetge aatggggaga gttategagg teteatggat catacagaat 600
30
     caggcaagat ttqtcagcqc tqqqatcatc agacaccaca ccqqcacaaa ttcttqcctq 660
     aaagatatcc cqacaaqqqc tttqatqata attattqccq caatcccqat qqccaqccqa 720
     ggccatggtg ctatactctt gaccctcaca cccgctggga qtactqtgca attaaaacat 780
     gegetgacaa tactatgaat gacactgatg tteettttgga aacaactgaa tgcatecaag 840
     gtcaaggaga aggctacagg ggcactgtca ataccatttg gaatggaatt ccatgtcagc 900
35
     gttgggattc tcagtatcct cacgagcatg acatgactcc tgaaaatttc aagtgcaagg 960
     acctacgaga aaattactgc cgaaatccag atgggtctga atcaccctgg tgttttacca 1020
     ctgatccaaa catccgagtt ggctactgct cccaaattcc aaactgtgat atgtcacatg 1080
     gacaagattg ttatcgtggg aatggcaaaa attatatggg caacttatcc caaacaagat 1140
     ctggactaac atgttcaatg tgggacaaga acatggaaga cttacatcgt catatcttct 1200
40
     gggaaccaga tgcaagtaag ctgaatgaga attactgccg aaatccagat gatgatgctc 1260
     atggaccotg gtgctacacg ggaaatccac tcattccttg ggattattgc cctatttctc 1320
     gttgtgaagg tgataccaca cctacaatag tcaatttaga ccatcccgta atatcttqtg 1380
     ccaaaaggaa acaattgcga gttgtaaatg ggattccaac acgaacaaac ataggatgga 1440
     tggttagttt gagatacaga aataaacata tctgcggagg atcattgata aaggagagtt 1500
45
     qqqttcttac tqcacqacaq tqtttccctt ctcqaqactt qaaqattat qaaqcttqqc 1560
     ttggaattca tgatgtccac ggaagaggag atgagaaatg caaacaggtt ctcaatgttt 1620
     cccagctggt atatqgccct qaaggatcag atctggtttt aatqaaqctt qccagqcctg 1680
     ctgtcctgga tgattttgtt agtacgattg atttacctaa ttatggatgc acaattcctg 1740
     aaaagaccag tigcagtgtt tatggctggg gctacactgg attgatcaac tatgatggcc 1800
50
     tattacgagt ggcacatctc tatataatgg gaaatgagaa atgcagccag catcatcgag 1860
     ggaaggtgac totgaatgag totgaaatat gtgotggggc tgaaaagatt ggatcaggac 1920
     catgtgaggg ggattatggt qqcccacttg tttgtgagca acataaaatq aqaatqqttc 1980
     ttggtgtcat tgttcctggt cgtggatgtg ccattccaaa tcgtcctggt atttttgtcc 2040
     gagtagcata ttatgcaaaa tggatacaca aaattatttt aacatataag gtaccacagt 2100
55
```

<210> 88 <211> 360 60 <212> DNA <213> Homo sapiens

```
drectgadre acgregagga agaggeagga aagetagaet trigtgatgg reacageers 840
ceddcdrrfd ardrrddcca dccccdddac ddachdaadc rddrdcdcaa ddacaddcrr 180
gcyddinese sacraeada crancocce adescraead coraceaan sedsadsese
                                                                                                                                09
readstreads searcreate arrestessa grantages assessa actactery
prosedered enderonge noncoldero sedopped didoneson dandardes coo
pacesdasas scerettes ageasabas gaggigcet gotalgut tgatgaagag 540
асранитра свестасно возметарова светестия нагодновае светасного 480
одовсявать вседадьсся дедовденый досьгосьдь драддение сордадансь 420
regadasgeg caacadard refectigaa treaacacaa cagigageig tgaccagcaa 360
adidocidini grandadada origaagada ogosottato attoagiggg tgactotgtt 300
satgtactit ataasatosa catotgiga agtgitggata tigtocagig ogggocatoa 240
oggiccgccgcc cgrccccgg dordress retecedgg aggccgccc cgrccasaac 180
cacracrat recrater acracrated createders eccessable escalesdate 150
                                                                                                                                05
 ფლმმმმმმიიმ იიმიიმმიიმ მომიიიითოი იომმმმიიიმ იმიიიმიიიმ იიმიიიშიომ ღე
                                                                                                             06 < 00%>
                                                                                                  948000MN <0TE>
                                                                                                        <305> IGESE
                                                                                                                                97
                                                                                                                  <3005>
                                                                                           <213> Homo septens
                                                                                                          <SIS> DNW
                                                                                                         9177 \TTZ>
                                                                                                                                ΩĐ
                                                                                                             06 <0TZ>
                                                                              ссягсадаср дяддяядсяс ядс
E 74.3
rerections endreeded geoengeers congrated generates regulations 720
                                                                                                                                98
seggaegara coarcagair coarcegaa aatereregg treeaegare coetgggget a
randessane racedesate ergendeed gegeences cerdendeer cercerance 600
negonogono ggdgonodo nogodddda donconogod gdgrddoogd cggroddggd P40
dracrodocs sadsacroas adodresada dedacesse arescodoc corderator 480
ordicarce racacelaca cradacela celacelec facaldeca coadaacec 750
                                                                                                                                3.0
offecegase actroccesg ataccegtg ggeagttot tecaatatga cacetggaag 360
ರಾಶ್ಚೇರ್ವಿ ಚಿನ್ನಲ್ ಕೊಂಡಿ ಕೊಡ್ಡು ಕೊಡುಡ
carcacedaca aradesrate rasadasarae rarrecedes acrarascer adocercera 540
orcegared rerardadas ecacaderre recresses adecedessa cearardade Iso
paceage addense of consequence according a deadadaste adradace IZO
 spadderno cerpadader apoaracpa aracpore corporpado oppoacos en
                                                                                                             68 <00#>
                                                                                                  <3TO> NWOOORTS
                                                                                                         <305> IGES
                                                                                                                                0.2
                                                                                                                  <3005>
                                                                                           <213> Homo sapiens
                                                                                                          ∀NG <ZIZ>
                                                                                                           557 <TTZ>
                                                                                                                                SI
                                                                                                             68 <0TZ>
acadecgage reactedga actegreacy recases asaggaget trgccactga 360
osdársároc rádocásáco saccocráds cococcásra dococcecor rocercosa 300
adogorosado readocadar adasarcora cadododros rodaceser rorogacora 240
срадаводава развосата срасросодо срасадавае гадрассода зароссодая тап
agroraged regeocadag cegagagaag ageocadeag craagagee actaagered 120
 ardaaddcdc raadcccddr dcdcddcrdc racaaddcdd rardcrdccr arcdaacdc eo
                                                                                                             88 <00%>
                                                                                                                                 G
                                                                                                  <3TO> XWOOT236
                                                                                                           <305> ID3
```

<300>

| 0001 | 2002202266 | атдастдсса | สระศิสติกระค | cardaadadc | ววาธิวาวธิชา | Page Page | |
|-------|--|---------------------------------|--------------|------------|-------------------|-------------|-----|
| 0005 | 5655565455 | dragtacac | arabasasas | categgggg | 22626266 | Braggerees | |
| 0051 | cyayayccaa | resections | accarcosa | чаадгеаасс | adaccopaga | การกราการก | 0.9 |
| 0000 | Panagadas 6000000000000000000000000000000000000 | аатасдъеда | accoccas | agarddcara | 6r66a6raaa | aggeogge | 0.5 |
| | | ccdrgaacct | | | | | |
| 0025 | 2626226262 | aggetageac | ინიიიინნიი | ccdcsagccc | 1612222222 | ออหากหากหา | |
| 0027 | 6aaar66666 | гсясрадаяс | сдадуядсся | cedcdscssc | едбреераба | อออาธิอาอาอ | |
| | | адассадсяя | | | | | SS |
| | | яд _г ддсдяяс | | | | | 22 |
| | | эссдеддеяс | | | | | |
| | | cබයිබබබබහ | | | | | |
| 3800 | cordsorosa | гадсядагог | сессвояна | sccacedada | яяяасааая я | regrarega | |
| | | асвадъссва | | | | | 09 |
| | | аатасастта | | | | | 0.1 |
| | | атдасавсть | | | | | |
| | | гадичасска | | | | | |
| | | садастоясь | | | | | |
| | | ರ್ವಿಡಿತಂತಾರ್ವಿದಿ | | | | | 97 |
| | | гаагасяаяг | | | | | |
| | | ರ್ಡಿಂತಡಿಡಿಂತಡಿ | | | | | |
| 3360 | | асадавава | | | | | |
| 3300 | | асдасстдас | | | | | |
| 3240 | | αξεράδοσεα | | | | | 0 7 |
| 3.180 | | гдсягсяядя | | | | | 0 1 |
| 3750 | | atgettttat | | | | | |
| 3000 | | ccecededda | | | | | |
| | | аададстсаа | | | | | |
| | | οραροράρα | | | | | 32 |
| | | аадуасасаа | | | | | 20 |
| 2820 | | дсгсгагаад | | | | | |
| | | госрадава | | | | | |
| 00/2 | дседяясядс | ccsddddcsd | 2062016020 | gaggarccar | Catatatata | ядясядясся | |
| | | сседсяссяс | | | | | 3.0 |
| | | эдэссддссс | | | | | 0.0 |
| | | асдававада | | | | | |
| | | αροαβοορα | | | | | |
| | | adrardecar | | | | | |
| | | сдссддядся | | | | | 52 |
| | | darscaccag | | | | | 20 |
| | | ಇ cಡಿcಡಿಡಿಡಿಡಿ | | | | | |
| | | сстатавсая | | | | | |
| | | дгаагдсдая | | | | | |
| | | cedecroedd | | | | | SO |
| | | свавдаадся | | | | | 0.0 |
| | | сяддаррес | | | | | |
| 098T | | Gracadcara | | | | | |
| | | caccaguate | | | | | |
| 074T | | асддсяядая | | | | | SI |
| 089T | | стессведая | | | | | 2. |
| | Bidiosagia | ಇ cಡಿcಡಿಡಿc ಇ ಡ್ಕ | f6rccccada | agcscasaga | вадаявасяя | 9393c3cc3c | |
| | | ttttcattaa | | | | | |
| TROO | | выссыдадся | | | | | |
| | | ccacaarac | | | | | OΤ |
| | | дсяссрясрр | | | | | 0.1 |
| 1320 | | дсватававс | | | | | |
| | | эгггадаад | | | | | |
| | | сядсяддяяд | | | | | |
| 07IT | | дсвасавава | | | | | S |
| | | cedarddass | | | | | _ |
| | | эдсэддэгдг | | | | | |
| | | ссдадсаедс | | | | | |
| | | вадасяссяр | | | | | |
| -00 | | | | | | | |

```
spássárera derecedasaa sadareceea secrederar adadaceee arreterece eo
                                                                                                                                    T6 <00%>
                                                                                                                                                          0.9
                                                                                                                       <310> NW0008NP
                                                                                                                             <305> IGETE
                                                                                                                                          < 0.05>
                                                                                                              <SJ3> HOWO Sebreus
                                                                                                                                                           99
                                                                                                                                <ZIZ> DNW
                                                                                                                               <211> 4104
                                                                                                                                   T6 <0TZ>
91.91.
                                                                 сягдясдяся дедяедана сспопляся вреблядя
saaggaagt ccagcrougt acagcagaag acagugagot ccaccaagot ggugucutc 7440
вятассогрс вадвадодрав адводятвад дрададорад ровададара двядасавад 1380
drrcgcredd degddddadc rddddceded edcrecesec egdrdedese edcsesdedc 1350
coccidosca adderdecos adecedições depaedações caecoscoc ededaçõeses 1560
                                                                                                                                                          ST
cagggaaagg aagggcagga gaacggccat attaccacca agtcagtgaa agccctcagc 7200
дадасадатд адаатдавас ададтдастд атддаадада сосадстдос состоевод 7140
actigotgta ggagaagtto caacgtgtoc tacaatact caaaggtgaa taaggaagaa 7080
cidocidacco cardorore ceedeedad eddedadeee cedadereed reedordeco 1020
ಡಿತಾಂಡಿಡಿತದಿಂದ ತಡಿದಿದ್ದಾರೆದಿದ್ದ ತಡಿದ್ದಾರಿದ್ದರು ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದಾರೆ ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದ ಕಡಿದ್ದ
                                                                                                                                                          ΟĐ
orodydynd godyndogy drychonic ronoddrycy concydcod didrechon 0840
гограсия сегоргося срадовосор срадована исадавансос самаррочар 6780
datotogatg togtgettge otottoctot aagtgoggaa aggataagac caagtotget 6720
cagcactica groggaagt tggaactot gacaagacca agtactacct tcaagacggc 6660
none described accepted accepted accepted accepted accepted accepted
0749 carcononi navacasa figurasia escapación escapación
saccisis arggesage cricadoric againstr arritandor dricadador 6480
cocoddord cordodocar deedcorced dedardoede radrdeerdd decoerceco evio
adordercol cerceeded drenderer decedorace orrecte cedoradaec egen
                                                                                                                                                          3.0
ccdrdrddrd daaaraadac cdcarccrcc grgaradaar rgaccrdrac aaagacgdrg 6300
cacacgoaga agorgagige cataggigac aaagtigtig teacgtacte caaaggitat 6240
dysedddaes dagrifdagd syddycases saiddidaed raaddiaac dddyaradir ergn
adadiciogi acialataa toigigoosg aasatalata aagggoooot gggoloici 6120
явичествоя всербовае десерсерс сремсовая сердессер дарссичия соро
                                                                                                                                                          52
 nong provedence ignitude concepted added dospresses from provedent
deddecerd adeddcoece edicriced deedidoola adicaled acceptaded
riciposded actosascad chacoggada tocagoarda tarttaagug tgatgata 5880
edosdadody sacraraded redososser acadecisca sosdescos casaradado 2850
decoceded correcer experense addsededer sedsdasde espessas 2/60
                                                                                                                                                          02
desdoddrod prepasare cardesradr derodrado crocedesso caerdacado Evon
sccss33333 csfccfff33 sc3dcfdcss fcssfdsssc fddsffscsd gcsccs3gsf 5640
nesd address addresses addresses addresses granting generalize
recyclydey corrryydd dyerededyn redededer ycydedd ddrdrdeyce 2250
atggatgget gtaccetgac agatgagcag etcetetaca getteaactt gtecagett 5460
                                                                                                                                                          SI
sacasaçãos soppiados cassidades sopociaços populaçãos passaçãos 2400
осовгодой громоратая дададарда вдоярадая одооряядор драмадаюс 2340
растранит станадова састоство съвредена врементова станасов 5280
 consiste roddcoddor adosddscos cossistor sicossisto sastdsdsir 5220
signadgesg raccoration raccagasac goldraca aagitootat tgatggroot 5160
                                                                                                                                                          O T
 datgatgoot cogatacoaa cootgatito tacatcaata titgtcagoc actaaatoco 5100
dredacted crococtat teatedgact ggtggtatg aggettatga tgagagtgag 5040
овоясосодо довосрасая довадодное двареное градовай вадосоть 4980
accaatagg ccatgctcat ctccctggac aagcagacat gcatctctt cttctcctgg 4920
яня собос разората в в предодать в предодости в предости в предост
                                                                                                                                                           9
ordedered radecedar cordoedera arabesecco rearceces $800
condicand addocracer radgesques addgraded radgesadde casesadad 4740
```

22/92 AO 07/022693 BCL/EB07/00127

асгресовою возвойойсь объргасовой востройся оборожения выпосось термо

| | C | | ********* | арасрадсяа | 6050000 | 200522522 | |
|-------------|----------------|--------------------------|-------------|-------------------------|-----------------|-------------|----------------|
| 3780 | ptoottoott | Sastasaacc | 6222226etet | aaacaacce | tenprotent | 2660111012 | |
| 3720 | preseptoot | C909C99CFQ | DDeeperpto | actggccgag | epotestost 4 | 1000110010 | 0.0 |
| 099€ | CGGCCGGG | 9dddcffdfc | 2261222262 | 222222222 | 2622D216D6 | | 09 |
| 3€00 | cttcggggtc | acatetqqte | acttactcdd | agretteace | tcaaggatga | cotagatocc | |
| 32₹0 | ctggatgtct | racccdraca | aaaaactac | dssaggaggc dssaggc | actattaccq | tatdadacad | |
| 08∌€ | gegagatate | tragtatgac | ategggagtt | cacagtcaaa | ccdaaqattt | tacataataa | |
| 3450 | гдсссддээр | dødøccrrdc | ttegtecaca | caccaataag | cstacctcaa | gacggcatgg | |
| 3360 | agagattgca | agatggccgg | aagatgatte | ssdccpdsdc | tagcacctcc | aatecagtee | 99 |
| 3300 | аасддадаас | £døddccødø | στοςδάτοτο | csasagttat | ddddcdsfcf | cfdsfdscsc | |
| 3540 | catcatggaa | csacactggt | csaggccagc | raraararcc | gattgctggg | catgtggtgc | |
| 3780 | caattgtcac | гдаяддадгг | dorrordras | гсгсвасдая | ddarrdadrr | atgegtgaga | |
| OZTE | адссасяя дс | csdrdsscds | дссягдяяя | ssccsdsdfd | агдаяссгда | araarasses | |
| 2000 | าธิธิธิตตออธิว | argaaggagr argaaggagr | addgradarcr | аааарсарр | ээсгаддсэ | эгдэдссддд | 09 |
| | | | | carrectast | | | 0.3 |
| 0502 | 2226266222 | ກກຄາຄາລາລາ | 6121611616 | аааавяра | าวก็กิดวก็ตวด | สสบุลบุลเล | |
| 0000 | nearnoose | 2602262262 | 22262622 | c8_c838s838 | 200202020 | 6106026200 | |
| 0886 | epetennitin | toctotoct | ettentnatt | aacaggatat | 700740004 | 622222222 | |
| 2820 | ptotopoteo | 1601216221 | 621126666D | 4646006066 | -CC | D464044044 | |
| 0972 | sastcctata | aarcaraasc | prepagage | cacatototo | gasttcagac | 1969696969 | SÐ |
| | | | | gtatggaggg | | | |
| | | | | aaaatacgga | | | |
| | | | | catcttttta | | | |
| 2220 | sarasccraa | ffccfdddcc | dasdardsas | caceaseadas | ggactatgcc | gtctttgcaa | |
| | | | | ccscgsggct | | | 0 b |
| | | | | aactgtcatt | | | |
| 3340 | crrdagage | agtaccett | cradeadeced | ೦೦೦ಡಿಡಿತಾಡಿತಡ | acatcaccga | двсяссряся | |
| 0822 | cscddccdcs | dcsddsscsc | гссядсодая | csccsccstg | видеддесяя | derdresede | |
| 0777 | дяядоддядя | дасседаяяд | recardeces | caactccatc | serecerdes | ассессавая | |
| 0000 | ereconorre | яддяддостдя | дссаядяяда | сдедеедсед | gggccggggc | Восевсов | 35 |
| 0017 | 2622622226 | AAAaaaaaaa | 6166161616 | сявдяссдава | กลาดเลสสากกา | ღვენნღნნღნ | |
| | | | | aatccccatc | | | |
| 2040 | 11626227452 | 2022226622 | 66pagaaabaa | сгадсявсаа | 606060000 | 2022262622 | |
| 0861 | 26200223614 | 1006100000 | Caddat Cadd | aatogtgaag | 226222222 | 1061106010 | |
| | | | | | | | |
| | | | | tgetteagtt | | | 30 |
| | | | | catggtggag | | | |
| 07LT | caccatttac | qqactcaqta | ctdaaqccct | actacatggg | ccaacatctt | dacatadaac | |
| | | | | cagctggaac | | | |
| 1620 | drardatada | atgtcacaga | ccctttaaga | csaggaagga | ccgtttacta | atcagettea | |
| JP80 | сядадаяссь | cccctgacta | cádraccádc | васстудсяс | gcatcatcat | tegaagaate | 25 |
| TROO | csccsccscd | atttcacctc | dscdrccrdc | сгагавчадс | agagagcctc | 99C99Cdddd | |
| 0 # # T | яяяся ссеяда | ssddddscsr | caccessacs | decreedadd | явдрав сада | caceradaeaa | |
| | | | | οτττθοτττο | | | |
| OZET | caaccegace | дадяссясса | ccacadascc | сғедсядсяя | всявссядая | racgreereg | |
| 0927 | 222222222 | гядаядадая | gaggagcagc | сатсстадда | честеодест | гревидора | 20 |
| 0007 | 2226222222 | 2662222628 | วาวาาหาวกิว | cârdssâsrc | หาวกิกิกิวะกำ | 6616696219 | 00 |
| 0061 | 2226666222 | 222222222 | 262622222 | gaataacatt | 6666026000 | רברמברממרמ | |
| | | | | teagatgete | | | |
| | | | | redcccdaag | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | ccccfcgggc | | | SI |
| | | | | caccasaasa | | | |
| 0 7-8 | ddsccdfdsc | adcdcrarar | tttgagggct | cacctacagg | decedecess | draccraccr | |
| | | | | сгагагяасг | | | |
| | | | | csatgagtgc | | | |
| 099 | cscarataga | дардоссвад | рдссядзязя | cscsaaccgc | асгасгадус | расвастасс | OT |
| | | | | ನಿಡಿತನಿತತನಿಂದನ <u>ಿ</u> | | | |
| | | | | срасаррада | | | |
| 085 | greecegare | Grandagera | ERCCECECCA | ρασοροράς | эдзевевере | эгсэддэггд | |
| | | | | гаседдась | | | |
| | | | | cadactagasa | | | S |
| | | | | greccasage | | | 23 |
| | | | | cgaggactac | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | acacccaasa acascaasa | | | |
| | | | | | | | |

googogotot ogototogoo gaogagagaa gaaatotgog ggooaggoat cgacatoogo 120

\$6/9\$

£69\$\$0/70 OM

| 0201 E 0201 E 0201 E | secgégggas dastagagati gaatateteg seatgattes | gatacacagt cccatcttca tgaaatcaaa tggcagtaag | ggtacttgga tacttaaaca catagagat gacttaggat catagagat catagagat gactagagtgg | ccffttfgat gccacggcg gccattgct ccttttfgat | agoatggato aaggaaagoo atggaacttg | gattatcatg ggaatgataa gtaggtaccc gtaagaaga | 09 |
|---|---|--|---|---|--|--|----|
| 27 T | agaagtttgg | дессерсений Орсодирений Серсеродий | tcaggtttac attggcaaag gttaagatat actgtaatgt | acaagaaage agaagttget | adcadadada adcadadada | attgcgagaa | SS |
| 7 240 7 480 7 480 7 390 3 300 | acatattgo atoacotggo otgcatotoa agtgccaaat gaagacta | ctgtaactac ctgtaaagtc tgtgcttcgt ttcaccatcg gtactacgtt | rafereagage cateceacte acteceacte | accetettes tassatagas agetgteatt etgeesest ctgeestett | trgtatgtgc accattgcaa tggtctatat tggtctatat cttcattaga | gataggecgt cttggtcctg ctcatgttga ctcatgttga | 09 |
| 1 T80 | ctgccacctc | tacagtgttt getttgtete | deredderer dederederec caderacre | actcccaggg gctcccgggg | cadcadcact cadcadcact | £8£9699999 | 97 |
| | | | | | | <300> <305> TGFDe | 07 |
| | | | | | sapiens | EE <01S> SIEI <11S> ANG <sis> OMOH <eis></eis></sis> | 32 |
| 099 E | ನಿಂದ ಅವರ ಆರ್ಡಿಕಿಕ್ಕೆ ಪ್ರತಿಕ್ಷಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಷಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಷಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕಿ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ತಕ್ಕೆ | agaarccaca agaarccca | ಡಿಕ್ಕರ್ಕಾಡಿದ್ದ ರಡಿಕ್ಕರಡಿದ್ದದ್ದಿ ರಡಿಕ್ಕಡಿಕ್ಕರ್ಡಿ ಕ್ಷರ್ಡ್ಕಡಿಡಿಕ್ಕಡಿ | досрадавос даравосирр | cederacecd | asascada asascada | 96 |
| 1 480 1 450 1 360 2 300 | caagacgcgc cttcctggtg catcgtgcag gattgtgcgg | geaegatega geaegecaa geaegecaa geaegecaa geaegecaa | ccggccatga atagaccgca tccggctgct gtccaggtga | ceggcaccc acegcacccc acegcacccc | grecergae fragagaeger greagaeges greagaeges | aggagcctgg tggccgccct tggccgccct | 52 |
| 180 TS0 | agccasacro agccacco | аддассастс вудаераеру | agcagaçça agaçaçça agaçaçça crocagaga crocagaga | ададсьська Ворадсьстве | ccattcccga | дяддадаясс дяддаддаясс | 20 |
| | | | | | | <305> NW005 <305> DDGLE <300> | ST |
| | | | | | anəiqsa | SE <012> 012> 012> 012> 000H <212> | οτ |
| 3960 3960 3900 | agagaacatg cgacagacac cgccagcttc | radrocrocd raccraced | aaadaccacs ccpaaaaccac araaraccac araaraccaa araccaacaa | ccecagadcca ccccagacca acccagacca | agacaagct ccctggaccc aggccgagaa | tacagcgagg gagagcaca toaggacaca gacgagaga | S |

\$6/LS D6/LS-07007043/LOd \$69550/70 OA

cctgaagttc tcgatgattc cataaatatg aaacattttg aatccttcaa acgtgctgac 1200 atctatgcaa tgggcttagt attctgggaa attgctcgac gatgttccat tggtggaatt 1260 catgaagatt accaactgcc ttattatgat cttgtacctt ctgacccatc agttgaagaa 1320 atgagaaaag ttgtttgtga acagaagtta aggccaaata tcccaaacag atggcagagc 1380 tgtgaagoot tgagagtaat ggotaaaatt atgagagaat gttggtatgc caatggagca 1440 gctaggctta cagcattgcg gattaagaaa acattatcgc aactcagtca acaggaaggc 1500 atcaaaatqt aa 1512 <210> 94 10 <211> 4044 <212> DNA <213> Homo sapiens 15 <300> <302> Flk1 <310> AF035121 <400> 94 20 atgcagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggccgcc 60 tctgtgggtt tgcctagtgt ttctcttgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120 cttacaatta aqqctaatac aactetteaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180 tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc 240 gatggcctct tctqtaaqac actcacaatt ccaaaagtga tcqgaaatqa cactqqagcc 300 25 tacaagtgct tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360 tacagatete catttattge ttetgttagt gaccaacatg gagtegtgta cattactgag 420 aacaaaaaca aaactgtggt gattccatgt ctcgggtcca tttcaaatct caacgtgtca 480 ctttgtgcaa gatacccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540 agcaaqaagg qctttactat tcccagctac atqatcagct atqctggcat qqtcttctgt 600 30 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tctattatgt acatagttgt cqttgtaggg 660 tataggattt atgatgtggt tctgagtccg tctcatggaa ttgaactatc tgttggagaa 720 aagcttgtct taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga citcaactgg 780 gaataccett ettegaagea teageataag aaacttgtaa acegagacet aaaaacceag 840 tctgggagtg agatgaagaa atttttgagc accttaacta tagatggtgt aacccggagt 900 35 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccacccca 1080 gaaataaaat ggtataaaaa tggaataccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140 catgtactga cgattatgga agtgagtgaa agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200 40 accaatccca tttcaaagga gaagcagagc catgtggtct ctctggttgt gtatgtccca 1260 ccccagattq gtgagaaatc tctaatctct cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320 caaacgctga catgtacggt ctatgccatt cctccccgc atcacatcca ctggtattgg 1380 cagttggagg aagagtgege caacgagece agecaagetg teteagtgae aaacceatae 1440 ccttqtqaaq aatgqaqaaq tqtqqaqqac ttccaqqqaq qaaataaaat tqaaqttaat 1500 45 aaaaatcaat ttgctctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560 geggcaaatg tgtcagettt gtacaaatgt gaageggtca acaaagtegg gagaggagag 1620 agggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740 ctcacatggt acaagcttgg cccacagcct ctgccaatcc atgtgggaga gttgcccaca 1800 50 cctgtttgca agaacttgga tactctttgg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860 acaaatqaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcci tgcaggacca aggagactat 1920 gtotgcottg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980 gtcctagagc gtgtggcacc cacgatcaca ggaaacctgg agaatcagac gacaagtatt 2040 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100 55 tttaaaqata atgagaccct tgtagaaqac tcaqqcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160 aacctcacta teegeagagt gaggaaggag gaegaaggee tetacacetg ceaggeatge 2220 agtqttcttq qctgtgcaaa agtqqaqqca tttttcataa taqaaggtgc ccaqqaaaaq 2280 acquaettqq aaatcattat tetagtaqqc acqqcqqtga ttgccatgtt ettetggeta 2340 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400 60 tacttgtcca tcgtcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460 cettatgatg ccagcaaatg ggaatteece agagacegge tgaagetagg taageetett 2520

ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580

```
acttgcagga cagtagcagt caaaatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640
     geteteatgt etgaacteaa gateeteatt catattggte accateteaa tgtqqteaac 2700
     cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760
     tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820
     aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880
     eggegettgg acagcatcac cagtagecag agetcageca getetggatt tgtggaggag 2940
     aagtccctca gtgatgtaga agaagaggaa gctcctgaag atctgtataa ggacttcctg 3000
     accttggage atctcatctg ttacagette caagtggeta agggeatgga gttcttggea 3060
     tegegaaagt gtatecacag ggacetggeg geacgaaata teetettate ggagaagaac 3120 gtggttaaaa tetgtgaett tggettggee egggatattt ataaagatee agattatgte 3180
10
     agaaaaggag atgetegeet eeetttgaaa tggatggeee cagaaacaat titttgacaga 3240
     gtgtacacaa tecagagtga egtetggtet titggtgttt tgetgtggga aataitttee 3300
     ttaggtgett etecatatee tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gegattgaaa 3360
     gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
     gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
     ggaaatetet tgcaagetaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tettecgata 3540
     teagagaett tgageatgga agaggattet ggaetetete tgeetaeete acetgtttee 3600
     tqtatqqaqq aqqaqqaaqt atqtqacccc aaattccatt atqacaacac aqcaqqaatc 3660
     agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
20
     gatatcccgt tagaagaacc agaagtaaaa gtaatcccag atgacaacca gacggacagt 3780
     ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
     tettttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtetg tggcatetga aggetcaaac 3900
     cagacaageg getaccagte eggatateae teegatgaca cagacaceae egigtactee 3960
     agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
25
     cagattetee ageetgacte gggg
     <210> 95
     <211> 4017
30
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> Flt1
35
     <310> AF063657
     <400> 95
     atggtcaget actgggacac cggggtcctg ctgtgcgcgc tgctcagctg tctgcttctc 60
     acaggateta gttcaggttc aaaattaaaa gateetgaac tgagtttaaa aggcacccag 120
40
     cacatcatgc aagcaggcca gacactgcat ctccaatgca ggggggaagc agcccataaa 180
     tggtctttgc ctgaaatggt gagtaaggaa agcgaaaggc tgagcataac taaatctgcc 240
     tgtggaagaa atggcaaaca attctgcagt actttaacct tgaacacagc tcaagcaaac 300
     cacactggct totacagotg caaatatota gotgtacota ottoaaagaa gaaggaaaca 360
     gaatotgoaa totatatatt tattagtgat acaggtagac otttogtaga gatgtacagt 420
     gaaatccccg aaattataca catgactgaa ggaagggagc tcgtcattcc ctgccgggtt 480
     acgtcaccta acatcactgt tactttaaaa aagtttccac ttgacacttt gatccctgat 540
     ggaaaacgca taatctggga cagtagaaag ggcttcatca tatcaaatgc aacgtacaaa 600
     gaaatagggc ttctgacctg tgaagcaaca gtcaatgggc atttgtataa gacaaactat 660
     ctcacacatc gacaaaccaa tacaatcata gatgtccaaa taagcacacc acgcccagtc 720
50
     asattactta gaggccatac tettgteete aattgtactq etaccactce ettgaacacg 780
     agagttcaaa tgacctggag ttaccctgat gaaaaaaata agagagcttc cgtaaggcga 840
     cgaattgacc aaagcaattc ccatgccaac atattctaca gtgttcttac tattgacaaa 900
     atgcagaaca aagacaaagg actttatact tgtcgtgtaa ggagtggacc atcattcaaa 960
     tetgttaaca ceteagtgea tatatatgat aaageattea teaetgtgaa acategaaaa 1020
55
     cagcaggtgc ttgaaaccgt agctggcaag cggtcttacc ggctctctat gaaagtgaag 1080
     gcatttccct cgccggaagt tgtatggtta aaagatgggt tacctgcgac tgagaaatct 1140
     getegetatt tgaetegtgg etaetegtta attateaagg aegtaaetga agaggatgea 1200
     gggaattata caatcttgct gagcataaaa cagtcaaatg tgtttaaaaa cctcactgcc 1260
     actictaattg toaatgtgaa accocagatt tacgaaaagg ccgtgtcatc gtttccagac 1320
60
     coggetetet acceaetggg cagcagacaa atcetgaett gtacegcata tggtatecet 1380
     caacctacaa tcaaqtqqtt ctqqcaccc tqtaaccata atcattccqa aqcaaqqtqt 1440
     gacttttgtt ccaataatga agagtccttt atcctggatg ctgacagcaa catgggaaac 1500
```

| 150 | ggcacgcatc gccattcatc | agtacatcaa | tgctactaca ttcgtgagag | cagotacgto | садссассяд чсдэсэсэнда | дедадсясся дедадсясся | 09 |
|----------------|--|------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----|
| 0 % 8 1 8 0 | accacacacacacacacacacacacacacacacacaca | agcacccct | adadadasc £acedadasc | gccagccacc gccagccacc | grassasser cressasser | atogacaceg tggccaggag | |
| 09 | cc ೯ನಿಡಿ೯೦ಡಿನಿc | deefdddaef | сгарадорсь | argocracas | dedeedoder | 96 <000 <#00> 96 | SS |
| | | | | | 8823 | <310 × XW00 | |
| | | | | | | <305> EJF# | |
| | | | | | | <3005> | 09 |
| | | | | | arro r d n a | <s13> Homo</s13> | |
| | | | | | ana insa | ANG <sis></sis> | |
| | | | | | | 4512> 2887 | |
| | | | | | | 96 <0TZ> | 95 |
| | | | | | | | |
| LT01 | 6000000 | 0000000000 | 202252025 | 626602022 | ссссядястя | 252222252 | |
| | aatcgcgtgc | | | | | | |
| | radacscarc | | | | | | 0.5 |
| 0781 | саваядравая 3 | dedrescoed | attgacttga | сгодоговяд | весссвыдс | встдасядся | • |
| | сресасседд 3 | | | | | | |
| | catgtttgat | | | | | | |
| | caagttcatg | | | | | | |
| | aggaaatagt 3 | | | | | | 35 |
| | getteaagea | | | | | | |
| | desergadse | | | | | | |
| 0981 | авадардава з | adassadasp | вдродостав | ddscrrrfdc | ааасддасда | ccsggsgtac | |
| | gtetecatae | | | | | | 3.0 |
| | caccaagage 3 | | | | | | |
| | gatttgtgat 3 agatactcga 3 | | | | | | |
| | grgcattcat 3 | | | | | | |
| | адасседась з | | | | | | S 2 |
| 076 | дадрардар | асававассь | гггсэддээд | asacrccaac | asagctttgc | вссвдсвдсд | |
| | agatagegte 2 | | | | | | |
| | catggagcet 2 | | | | | | |
| | ctgcaccaag 2 | | | | | | 0.7 |
| | tgagctaaaa 2 | | | | | | 20 |
| | raraacrara y | | | | | | |
| | ггггадээээ 5 | | | | | | |
| | cagcaagtgg 2 | | | | | | |
| | tataatggac 2 | | | | | | SI |
| | adagetate 2 cetettate 2 | | | | | | |
| | adacrerara s | | | | | | |
| | таттеранда 2 | | | | | | |
| 001 | свассасава 2 | аддрра | cagatcactt | ccccdagcct | creatggtgt | дясрдрсярд | OT |
| | caccacttta 2 | | | | | | |
| | rceddeedce r | | | | | | |
| | cactottaat l agccaggaat l | | | | | | |
| | cagaacaatg l | | | | | | 9 |
| | cacagttaac l | | | | | | .3 |
| 089 | гаааггсяг т | атдтдссвая | tatatcacag | сатаадстт | саддаядаяя | аградачера | |
| | ttecaataaa 1 | | | | | | |
| 099 | дарддорадо ј | gasagaataa | psegedast | dedespades | gcatcactca | agaattgaga | |
| | | | | | | | |

e1/62 MO 07/022693 bCJ/Eb07/00127

| 3897 | | | | ಆಡಿತಡಿಂತಡಿಡಿ | | | |
|------|----------------|-------------------|--------------------------|------------------|------------------------|------------------|-----|
| 38₹0 | адрасрадсь | асадіддағ | ಶಶದಾರ್ವಕ | crcraraasc | cctacaaagg | ассссаясда | |
| 3780 | | | | raarrccrcc | | | 99 |
| 3150 | | | | сдссяддряр | | | |
| 3660 | cccdccssdc | c£døddøcød | csddccdscd | acacategee | ccatggccct | caggtgtcca | |
| 3600 | csdcffcfcd | csdssdaddd | tctcagagct | ೧೯೭೧ ದೇವರಿಂತ ದೇವ | tctgcatggc | ಡಿತಾಡಿತಡಿಡಿಡಡಿ | |
| 3240 | cccdcssdsd | 9888c98888 | gacctgctcc | derccradaa | ಶರ್ದಿರವಿಧಿತ | deattetegg | |
| 3480 | | | | catgctgaac | | | 09 |
| 3450 | adadcraacc | £daddcccc | dacscssadas | dc£dadadac | rcraccaged | aatgaggagt | |
| 3360 | daraceaerc | caracccraa | dadaccrccc | crrcrcrcfg | tctgggagat | aaaaracrc | |
| 3300 | αραθροορερ | agagtgacgt | tacaccacgo | carcradaça | aaagcatctt | atggcccctg | |
| 35₹0 | cccdaagtgg | cccddccdcc | ssaggcsgtg | cracarcege | ಶಶನಿರಾಧ್ಯಕ್ಷ | gacatctaca | |
| 3T80 | ccffdcccdd | arascereda | дрававар | aagcgacgtg | ractatcaga | cadaacattc | S₽ |
| 3T50 | ασεβασεβοε | рссвовада | cdasaagtgca | ccfddcffcc | ನಿರ್ವಭಿನಿತನಿರ್ಧ | ರ್ವಿಡಿಡಿಂಚಾಡಿತಡ | |
| 3000 | csgcttccsg | ггдгсгдсгя | atggaagatc | cccdccdscc | rapadaras | ರ್ನಿಧಿತಡಿತ್ | |
| | | | | ರ್ಡಿಂಡಿಕಡಿಡಿಂ | | | |
| 5940 | carcradaço | cadaaracra | caaraacaac | сяддсьддаь | radaraccac | cacacceraa | |
| 2880 | caarcaceec | ccdsdcsdcd | dødøødrcrc | cccccfdcdcd | acgeetteag | ರ್ನಿಂಚಳನ್ನಿಂಡನಿಗ | 0 Đ |
| 2820 | cffccfdcdc | вссессова | э ядрясдася | aasaffcfac | гаараарсар | agccccctca. | |
| 2760 | свадседсяд | adacaracs | воссессе | csscaraarc | desseesee | attcacatcg | |
| | | | | csacasacsa | | | |
| | | | | ccscssdddc | | | |
| 0892 | двядарара | αςαςςταθα | сгоддогисд | 333393g | adepaceep | ccccdsdsdc | 38 |
| 5250 | aradasstrc | atgccagcca | crarccraca | асдеварве | ಧನೆಡಡೆನಿಕರಿಂತ | døddedocec | |
| 54e0 | ಡಿಡಿಇಂದಂಡಿಡಿಡಿ | ccatcatcat | адсряссрар | catcaagacg | cccscdcsds | ಶಡಿತಿತಡಿದ್ದಡಿಡಿ | |
| S#00 | срдравсард | tectestett | αροσροσρα | ορροτροτορ | teategetgt | darsccadca | |
| S3∉0 | datecttgte | £88aga£c8£ | веддасядся | crccdaggar | ccaraasaa | ರ್ಡಿಚಿತ್ರದಿಂದ | |
| 2280 | caactectee | 9ddaccac | рдсяясдсся | araceacara | дасдерарсь | døddørdcdd | 30 |
| 2220 | caracasaa | dospoosaded | сядяядсьдя | адясросяяс | reductedde | вебраст | |
| | | | | csgcstcgtg | | | |
| STOO | desdebeef | caccadadar | arascascr arascascr | ссрадраяс | rasccascc _r | асдсадаяср | |
| 20₹0 | οςοςοβαςο | ccccddssdc | гсаагасяаа | дзэддэссдд | астдссасаа | cstdscssdc | |
| 1980 | ccddcdcsdc | вадсдсявда | гатдтдтдсд | сдяддассяс | сдсссдядся | ccccdcdfcd | 52 |
| | | | | аасяссрааа | | | |
| 098T | csccccccc | statateda | эвдвэчсардс | dcrcdscrdc | accegettet | ನೀರತೀತರಿಗಳು | |
| T800 | dcfdcscdsf | acctgtccac | гэссдосгсэ | гордосдорда | agtacgagca | dacagetaca | |
| OFLT | сгдссяядсс | racrccrasa | aaccsaccaa | dcfactagag | cscccasdas | dsatccaagc | |
| 089T | cttcaccatc | rccccascaa | агдяссясся | ctacttctat | адсадсьсаь | dacceddara | 20 |
| T950 | cracradaçã | αραραβρορο | асдевсваде | caraccacc | адаасдосаа | craaracc | |
| 09ST | гагаядсяяа | адаасаадас | адададавя | deccdedfff | радисиссра | spedsdace | |
| TROO | capasaccc | cacadaatac | ವಿcವಿವಿ <i>p</i> ವಿದ್ಯಾತ | гдэсгддэдд | cscsacacca | deccecatgo | |
| 055T | ದಿಂತದಿಂತರಿಂತತ | pccaacaaca | csacarsarc | datgtttgcc | csccctgcss | caaccccaas | |
| 08ET | araaceraa | tcagcatcca | οσοσεροσερ | сғасададға | ссрдсясддс | сяддоссерся | SI |
| T3SO | рсясядседс | tetactegeg | рсссссядся | ads adaccecc | гесердерез | ೦೦೦೦೦೦೦೨ಡಿತ | |
| TSe0 | | | | ccfdsddcdc | | | |
| TSOO | cacceteges | сяддсяссря | деддоседся | ನಿನಿಶನಿನಿನಿನಂತ | гаараассвя | ccscstgccc | |
| OFTT | dedecaeagr | csctgtccgg | ರ್ವಿದಿಕಾಗಿ | арадрасява | ccasaffcca | taccccccgc | |
| OBOT | dopadosadod | гдсссагдээ | сғадғдағадс | вадвадводва | яддосясддо | cccatcctgg | OΤ |
| TOSO | accessaggs | ರಿಂಡಿಕಂಡಿತಡಿಕಡಿ | ccctccatca | gcatgaaat | адарсаррар | ಡಿತಡಿತಡಿಂತಂಂಡಿ | |
| | | | | arsraracac | | | |
| | | | | ссясясядяя | | | |
| 078 | araaaraccc | засаааа ря | яядсяддсяд | срасссадда | гравсрада | dararcsccr | |
| 084 | дерезаста | гагааасгая | вэсрдсяссд | асгадгосга | садададая | aracçacçaa | S |
| | | | | сдадстстат | | | _ |
| | | | | двесевесрад | | | |
| | | | | යෙයියියෙයියිය | | | |
| 079 | accedecada | бабарбарба | годсяяядся | cscgctgcgc | досестве | recateceed | |
| | | | | | | | |

00 <212> TVO + 4071 4071

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

<213> Homo sapiens

<300> <302> KDR <310> AF063658

<400> 97 atggagagca aggtgctgct ggccgtcgcc ctgtggctct gcgtggagac ccgggccgcc 60 tetgtgggtt tgcctagtgt ttetettgat ctgcccaggc tcagcataca aaaagacata 120 1.0 cttacaatta aggctaatac aactettcaa attacttgca ggggacagag ggacttggac 180 tggctttggc ccaataatca gagtggcagt gagcaaaggg tggaggtgac tgagtgcagc 240 gatggcctct tctgtaagac actcacaatt ccaaaagtga tcggaaatga cactggagcc 300 tacaagtgct tctaccggga aactgacttg gcctcggtca tttatgtcta tgttcaagat 360 tacagatete catttatige tictgitagi gaccaacatg gagtegigta cattacigag 420 aacaaaaaca aaacigiggi gatteeatgi etegggicea titteaaatet caaegigtea 480 15 ctttgtgcaa gatacccaga aaagagattt gttcctgatg gtaacagaat ttcctgggac 540 agcaagaagg getttactat teccagetae atgateaget atgetggeat ggtettetgt 600 gaagcaaaaa ttaatgatga aagttaccag tclattatgt acatagttgt cgttgtaggg 660 tataggattt atgatgtggt totgagtoog totoatggaa ttgaactato tgttggagaa 720 20 aagettgtet taaattgtac agcaagaact gaactaaatg tggggattga etteaactgg 780 gaataccett ettegaagea teageataag aaacttgtaa accgagacet aaaaacceag 840 tctqqqaqtq aqatqaaqaa atttttqaqc accttaacta tagatqqtgt aacccqqagt 900 gaccaaggat tgtacacctg tgcagcatcc agtgggctga tgaccaagaa gaacagcaca 960 tttgtcaggg tccatgaaaa accttttgtt gcttttggaa gtggcatgga atctctggtg 1020 25 gaagccacgg tgggggagcg tgtcagaatc cctgcgaagt accttggtta cccacccca 1080 gaaataaaat ggtataaaaa tggaataccc cttgagtcca atcacacaat taaagcgggg 1140 catgtactga cgattatgga agtgagtgaa agagacacag gaaattacac tgtcatcctt 1200 accaateeca ttteaaagga gaageagage catgtggtet etetggttgt gtatgteeca 1260 ccccagattg gtgagaaatc tctaatctct cctgtggatt cctaccagta cggcaccact 1320 30 caaacgotga catglacggt ctatgccatt cotcocccgc atcacatcca ctggtattgg 1380 cagttggagg aagagtgege caacgagece agccaagetg teteagtgac aaacccatac 1440 ccttgtgaag aatggagaag tgtggaggac ttccagggag gaaataaaat tgaagttaat 1500 aaaaatcaat ttgctctaat tgaaggaaaa aacaaaactg taagtaccct tgttatccaa 1560 geggeaaatg tgteagettt gtacaaatgt gaageggtea acaaagtegg gagaggagag 1620 35 agggtgatct ccttccacgt gaccaggggt cctgaaatta ctttgcaacc tgacatgcag 1680 cccactgagc aggagagcgt gtctttgtgg tgcactgcag acagatctac gtttgagaac 1740 ctcacatggt acaagettgg eccacageet etgecaatec atgtgggaga gttgeccaca 1800 cctgtttgca agaacttgga tactctttgg aaattgaatg ccaccatgtt ctctaatagc 1860 acaaatgaca ttttgatcat ggagcttaag aatgcatcct tgcaggacca aggagactat 1920 40 gtctgccttg ctcaagacag gaagaccaag aaaagacatt gcgtggtcag gcagctcaca 1980 gtcctagagc gtgtggcacc cacgatcaca ggaaacctgg agaatcagac gacaagtatt 2040 ggggaaagca tcgaagtctc atgcacggca tctgggaatc cccctccaca gatcatgtgg 2100 tttaaagata atgagaccct tgtagaagac tcaggcattg tattgaagga tgggaaccgg 2160 aacetcacta teegeagagt gaggaaggag gacgaaggee tetacacetg ceaggeatge 2220 45 agtgttcttg gctgtgcaaa agtggaggca tttttcataa tagaaggtgc ccaggaaaag 2280 acgaacttgg aaatcattat totagtaggc acggcggtga ttgccatgtt cttctggcta 2340 cttcttgtca tcatcctacg gaccgttaag cgggccaatg gaggggaact gaagacaggc 2400 tacttgtcca tcgtcatgga tccagatgaa ctcccattgg atgaacattg tgaacgactg 2460 cettatgatg ccagcaaatg ggaattcccc agagaccggc tgaagctagg taagcctctt 2520 50 ggccgtggtg cctttggcca agtgattgaa gcagatgcct ttggaattga caagacagca 2580 acttgcagga cagtagcagt caasatgttg aaagaaggag caacacacag tgagcatcga 2640 geteteatgt etgaacteaa gateeteatt eatattggte accateteaa tgtggteaac 2700 cttctaggtg cctgtaccaa gccaggaggg ccactcatgg tgattgtgga attctgcaaa 2760 tttggaaacc tgtccactta cctgaggagc aagagaaatg aatttgtccc ctacaagacc 2820 55 aaaggggcac gattccgtca agggaaagac tacgttggag caatccctgt ggatctgaaa 2880 cggcgcttgg acagcatcac cagtagccag agctcagcca gctctggatt tgtggaggag 2940 aagtoottoa gtgatgtaga agaagaggaa gotootgaag atotgtataa ggaottootg 3000 acettggage ateteatetg ttacagette caagtggeta agggeatgga gttettggea 3060 togogaaagt gtatocacag ggacotggog gcacgaaata tootottato ggagaagaac 3120 60 gtggttaaaa tetgtgaett tggettggee egggatattt ataaagatee agattatgte 3180 agaaaaggag atgotogoot cootttgaaa tqgatggooc cagaaacaat ttttgacaga 3240

gtgtacacaa tccagagtga cgtctggtct tttggtgttt tgctgtggga aatattttcc 3300

```
ttaggtgett etecatatee tggggtaaag attgatgaag aattttgtag gegattgaaa 3360
     gaaggaacta gaatgagggc ccctgattat actacaccag aaatgtacca gaccatgctg 3420
     gactgctggc acggggagcc cagtcagaga cccacgtttt cagagttggt ggaacatttg 3480
     ggaaatetet tgcaagetaa tgctcagcag gatggcaaag actacattgt tettccgata 3540
     teagagaett tgageatgga agaggattet ggaetetete tgeetaeete acetgtttee 3600
     tgtatqqaqq aqqaqqaaqt atqtqacccc aaattccatt atqacaacac agcaqqaatc 3660
     agtcagtatc tgcagaacag taagcgaaag agccggcctg tgagtgtaaa aacatttgaa 3720
     gatatecegt tagaagaace agaagtaaaa gtaateeeag atgacaacea gaeggacagt 3780
     ggtatggttc ttgcctcaga agagctgaaa actttggaag acagaaccaa attatctcca 3840
     totttttggtg gaatggtgcc cagcaaaagc agggagtctg tggcatctga aggctcaaac 3900
     cagacaageg getaccagte eggatateae teegatgaca cagacaceae egtgtactee 3960
     agtgaggaag cagaactttt aaagctgata gagattggag tgcaaaccgg tagcacagcc 4020
     cagattetee agestgacte ggggaccaca stgagetets steetgttta a
15
     <210> 98
     <211> 1410
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
20
     <300>
     <302> MMP1
     <310> M13509
25
     <400> 98
     atgcacaget tteeteeact getgetgetg etgttetggg gtgtggtgte teacagette 60
     ccagcgactc tagaaacaca agagcaagat gtggacttag tccagaaata cctggaaaaa 120
     tactacaacc tgaagaatga tgggaggcaa gttgaaaagc ggagaaatag tggcccagtg 180
     gttgaaaaat tgaagcaaat gcaggaattc tttgggctga aagtgactgg gaaaccagat 240
3.0
     gctgaaaccc tgaaggtgat gaagcagccc agatgtggag tgcctgatgt ggctcagttt 300
     gtecteactg agggaaaccc tegetgggag caaacacate tgaggtacag gattgaaaat 360
     tacacgccag attigccaag agcagatgtg gaccatgcca tigagaaagc citccaactc 420
     tggagtaatg tcacacctct gacattcacc aaggtctctg agggtcaagc agacatcatg 480
     atatettttg teaggggaga teategggae aacteteett tigatggace tggaggaaat 540
35
     cttgctcatg cttttcaacc aggcccaggt attggagggg atgctcattt tgatgaagat 600
     gaaaggtgga ccaacaattt cagagagtac aacttacatc gtgttgcggc tcatgaactc 660
     ggccattete ttggactete ccattetact gatategggg etttgatgta ecetagetac 720
     accttcagtg gtgatgttca gctagctcag gatgacattg atggcatcca agccatatat 780
     ggacgttccc aaaatcctgt ccagcccatc ggcccacaaa ccccaaaagc gtgtgacagt 840
     aagctaacct ttgatgctat aactacgatt cggggagaag tgatgttctt taaagacaga 900
     ttotacatgo goacaaatco ottotaccog gaagttgago toaatttoat ttotgtttto 960
     tggccacaac tgccaaatgg gcttgaagct gcttacgaat ttgccgacag agatgaagtc 1020
     cggtttttca aagggaataa gtactgggct gttcagggac agaatgtgct acacggatac 1080
     cccaaggaca totacagete etttggette cetagaactg tgaagcatat cgatgetget 1140
45
     ctttctgagg aaaacactgg aaaaacctac ttctttgttg ctaacaaata ctggaggtat 1200
     gatgaatata aacgatctat ggatccaagt tatcccaaaa tgatagcaca tgactttcct 1260
     ggaattggcc acaaagttga tgcagttttc atgaaagatg gatttttcta tttctttcat 1320
     ggaacaagac aatacaaatt tgatcctaaa acgaagagaa ttttgactct ccagaaagct 1380
     aatagctggt tcaactgcag gaaaaattga
50
     <210> 99
     <211> 1743
     <212> DNA
55
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> MMP10
     <310> XM006269
60
     <400> 99
     aaagaaggta agggcagtga gaatgatgca tcttgcattc cttgtgctgt tgtgtctgcc 60
```

| | agtctgctct | gcctatcctc | taaataaaac | agcaaaagag | gaggactcca | acaaggatct | 120 |
|----------------|--|---|---|--|--|---|---|
| | | | | | | agtttagaag | |
| | | | | | | ttgggttgga | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | ggtgtggagt | |
| 5 | tcctgacgtt | ggtcacttca | geteetttee | tggcatgccg | aagtggagga | aaacccacct | 360 |
| | | | | | | attctgccat | |
| | | | | | | ggctgtatga | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | tttactcttt | |
| | | | | | | tttatggaga | |
| 10 | tattcacttt | gatgatgatg | aaaaatggac | agaagatgca | tcaggcacca | atttattcct | 660 |
| | cattactact | catgaacttg | gccactccct | gagactettt | cactcagcca | acactgaagc | 720 |
| | | | | | | tttcgcaaga | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | aggaacccct | |
| | | | | | | atcctgcttt | |
| 15 | gtccttcgat | gccatcagca | ctctgagggg | agaatatctg | ttctttaaag | acagatattt | 960 |
| | ttqqcqaaqa | tcccactaga | accctgaacc | toaatttcat | ttgatttctg | cattttggcc | 1020 |
| | | | | | | ccgtttttat | |
| | | | | | | gttatccaag | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | ctgtttctga | |
| 20 | | | | | | ttgatgaaaa | |
| | tagccagtcc | atggagcaag | gcttccctag | actaatagct | gatgactttc | caggagttga | 1320 |
| | | | | | | gtggatcatc | |
| | | | | | | gtaacagctg | |
| | | | | | | | |
| 0.5 | | | | | | aaatctaata | |
| 25 | | | | | | ttctgtgact | |
| | gaagaagatg | agccttgcag | atatctgcat | gtgtcatgaa | gaatgtttct | ggaattcttc | 1620 |
| | acttgctttt | gaattgcact | gaacagaatt | aagaaatact | catgtgcaat | aggtgagaga | 1680 |
| | | | | | | gggcctgttc | |
| | ctt | | | | 30000 | 3530005000 | 1743 |
| 30 | CLL | | | | | | 1/43 |
| 20 | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | <210> 100 | | | | | | |
| | <211> 1467 | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| 35 | <212> DNA | anniana | | | | | |
| 35 | <212> DNA <213> Homo | sapiens | | | | | |
| 35 | <213> Homo | sapiens | | | | | |
| 35 | <213> Homo <300> | | | | | | |
| 35 | <213> Homo | | | | | | |
| 35 | <213> Homo <300> <302> MMP1: | L | | | | | |
| | <213> Homo <300> | L | | | | | |
| 35 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM009 | L | | | | | |
| | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM009 <400> 100 | L 9873 | | | | | |
| | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM009 <400> 100 atggctccgg | eegeetgget | | | | cccgatgctg | |
| | <213> Homo <300> <302> MMP1 <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc | eegeetgget teeageegee | gccgctgctg | gcccgggctc | tgccgccgga | cgcccaccac | 120 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1 <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc | eegeetgget teeageegee | gccgctgctg | gcccgggctc | tgccgccgga | | 120 |
| | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccg | e873 cegeetgget tecageegee agaggagggg | gccgctgctg gccacagccc | gcccgggctc tggcatgcag | tgccgccgga ccctgcccag | cgcccaccac tagcccggca | 120 180 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1 <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccg ctccatgccg cctgcccctg | cegeetgget tecageegee agaggagggg ceaegeagga | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc | cgcccaccac tagcccggca tccccgctgt | 120 180 240 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccg ctgccctg gcctgccctg | cegeetgget tecageegee agaggaggagg ceaegeagga acceatetga | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag | cgcccaccac tagcccggca tccccgctgt gttcgtgctt | 120 180 240 300 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1 <310> XM000 <400> 100 atggctccgg ctgctgctccctgcccttgcccttgggcgtgcccttctgggggg | ccgcctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctggagaa | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt | cgccaccac tagcccggca tccccgctgt gttcgtgctt cccatggcag | 120 180 240 300 360 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM000 <400> 100 atggetcegg ctgctgctgc ctccatgccg cctgccctg gctgctgccctt tggtgcggct ttggtgcggt ttggtgcagg | cegeetgget tecageegge agaggaggg ceaegeagga acceatetga geeggagaa ageaggtgeg | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg | cgcccaccac tagcccggca tccccgctgt gttcgtgctt cccatggcag gagcgatgtg | 120 180 240 300 360 420 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM00: <400 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccgctgctgctgctgctgctgctgctgctgcctctggcgggcttggtgagg acgccactca | ccgcctggct tccagccgcc agaggagggg ccacgcagga acccatctga gctgggagaa agcaggtgcg cctttactga | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg ggtgcacgag | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc ggccgtgctg | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat | cgccaccac tagcccggca tccccgctgt gttcgtgctt cccatggcag gagcgatgtg cgacttcgcc | 120 180 240 300 360 420 480 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM00: <400 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccgctgctgctgctgctgctgctgctgctgcctctggcgggcttggtgagg acgccactca | ccgcctggct tccagccgcc agaggagggg ccacgcagga acccatctga gctgggagaa agcaggtgcg cctttactga | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg ggtgcacgag | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc ggccgtgctg | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat | cgccaccac tagcccggca tccccgctgt gttcgtgctt cccatggcag gagcgatgtg cgacttcgcc | 120 180 240 300 360 420 480 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggctcegg ctgctatgcc ctccatgccg ctgctatgcc ggcgtgcccg gcgtgcccg gcgtgccact acggcactcact acggcactcact aggtactggc | cegectget tecagoegec agaggaggg cacgeagga acceatetga getgggagaa ageaggtgeg cetttactga atggggacga | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg ggtgcacgag cctgccgttt | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc ggccgtgctg gatgggcctg | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggt taaaggtatg acatcatgat ggggcatcct | egeceaceae tageceggea teceegetgt gttegtgett eccatggeag gagegatgtg egaettegee ggeceatgee | 120 180 240 300 360 420 480 540 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggctccgg ctgctgctgc ctccatgccgctgctgcccctgctgcccctgctgctgctgctgct | cogcctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctgggagaa agcagtgcg cctttactga atggggacga agactcaccg | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacct gcagacgatg ggtgcacgag cctgccgttt agaaggggat | gcccggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc ggccgtgctg gatgggcctg gtccacttcg | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaaggtatg acatcatgat gggcatcct actatgatga | cgccaccac tagcccgca tccccgctgt gttcgtgctt cccatggcag gagcgatgtg cgacttcgcc ggcccatgcc gacctggact | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMPI: <310> XM000 <302- MMPI: <310> XM000 ctoology ctgctgctgc ctcoatgccg ctcoatgccg ctcoatgccg ctctgcacctg ggcgtgcccg gcgtgccag gcgtgccag ctggcactca aggtactgg ttcttcccca atcggggatg | ccgcctggct tccagccgc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctgggagaa agcaggtgcg cctttactga atggggacga agcaggactcaccg accagggaca | gccgctgctg gccacagccc agccccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg ggtgcacgatg cctgccgttt agaaggggat agacctgctg | gcccggctc tggcatgcag cctgccagca gccggcaacc acctacagga gcagaggccc gacgtgctg gatggccttg gtccacttcg caggtggcag | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat ggggcatcct actatgatga cccatgaatt | egeceaceae tageeeggea teecegetgt gtegtgett cecatggeag gagegatgtg egacttegee ggeceatgge gacetggaet tggeeacgtg | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 |
| 40 | <213> Homo <300> <302> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atgatcegg ctgctgctgc ctccatgccgctgctgc ctgcaccgcttggtgcagg acgcactca aggtactgg tetttcccca atcggggatg ttgggggtgc | cogcetgget tecageegee agaggagggg ccaegeagga acceatetga getgggagaa ageaggtgeg cetttactga atgggagea agacteaceg acagggaea | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatc gctgcacgag cctgccgttt agaaggggat agacctgctg agcagccaag | gcccggctc tggcatgcag cctgcaagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc gaccgtgctg gatggcctg gtccacttcg gccgtgcag gccctgatgt | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gccttcggct tcatcaggca acatcatgat gggcatcct actatgatg cccatgaatt ccgccttcta | egecaccac tagceggea tecegetgt gttegtgett cccatggeag gagcgatgt gacttegee ggecatgce gacetggaet tggecaegt cacetttege | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 |
| 40 45 | <213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM000: <400> 100 atggdtegg tdgttgcttgc tccatagegg tctgccattg ggcgtgccattg ggcgtgccattg acgccattca aggtactgg tctgttgcagg acgccattca atcggggatt ctggggatg tctgttecca atcggggatg tctgtacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tctgacactaga tcaccactaga | cogcetgget tecageogec agaggaggg ccacgeagga acceatetga acceatetga acceatetga cetttactga atggggacga agacteaceg accagggoac agcacacaac gtettagcce | gccgctgctg gccacagccc agccccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg gctgcacgag cctgccgttt agaagggat agaactgctg agcagcaag agatgactgctg | gcccggctc tggcatgcag cctgcagca gccgcaacc acctacagga gcagaggcc ggccgtgctg gatgggctg gtccacttcg caggtggcag gccctgatgt agggcgttc | tgccgccgga ccctgcccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct actatgatga cccatgaatt ccgcctcta | egeceaceae tageceggea tecegetgt gttegtgett eceatggeag gagegatgtg egacttegee gaceatgee gacetggaet tegecaegtg eacetttege tegecaegte tegecaegte | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 |
| 40 | <213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggstccgg ctgstgctgc ctccatgcgg cttggtgcacdtg gggttgccgg acgcaactca aggtactgg tcttcccca atcggggttg tagccactg tagggctg taggacactga | cogcctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctggagaa agcaggtgcg cctttactga atgggacga acgactacacg accaggaca accaacgagcac accaggacac accaacgacacac tctcacccc | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggactc gctgcagtt ggtgcacgag cctgcgttt agaagggat agacctgctg agcagccaag agatgactg gacccagcca | gcccgggctc tggcatgcag cctgcagca gccgcaacc acctacagga gcagtgctg gatggcct gatggcctc gcagtgcag gccctgatgt agggcgtc tagggcctc | tgccgccgga ccctgccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct actatgatg cccatgaatg cccatgaatt ccgccttcta aggctgggat | egccaccac tagceggea tecegetgt gttegtgett cecatggeag gagegatgtg egacttegee gacctggact tegceagact tegcacgtg cacetttege tegceagece agacacaca | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 |
| 40 45 | <213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggstccgg ctgstgctgc ctccatgcgg cttggtgcacdtg gggttgccgg acgcaactca aggtactgg tcttcccca atcggggttg tagccactg tagggctg taggacactga | cogcctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctggagaa agcaggtgcg cctttactga atgggacga acgactacacg accaggaca accaacgagcac accaggacac accaacgacacac tctcacccc | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggactc gctgcagtt ggtgcacgag cctgcgttt agaagggat agacctgctg agcagccaag agatgactg gacccagcca | gcccgggctc tggcatgcag cctgcagca gccgcaacc acctacagga gcagtgctg gatggcct gatggcctc gcagtgcag gccctgatgt agggcgtc tagggcctc | tgccgccgga ccctgccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct actatgatg cccatgaatg cccatgaatt ccgccttcta aggctgggat | egccaccac tagceggea tecegetgt gttegtgett cecatggeag gagegatgtg egacttegee gacctggact tegceagact tegcacgtg cacetttege tegceagece agacacaca | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 |
| 40 45 | <213> Homo <300> <300> MMP1: <310> MMP1: <400> 100 atggatcegg ctgctgctgc ctccatgceg ctcgccatg gcgtgcccct gcgtgccacta aggcactgg tcttcccca aggcactgg tctgcggg tcttcccca aggcactgg tctgcggg tctgcactga tctgcactga tctgcactga tggcactgg tggcactgg tggcactgg tggcactga tggcactga tggcactga tggcactga tggcactga tggcactga tggaattgcac gagattgcac gagattgcac gagattgcac gagattgcac gagattgcac | cegectgget tecageege agaggaggg ccaegeagga accactetga getgggagaa agaaggaega agaacacaac geteagee teacetcag geteagee teacetcag getgagae | gccacagcca gccacagcca agccccocgg tgggtgagt gacgacctc gcagacgatg gctgccgatt agaagggat agcaccagca agatgactag gacccagcagcaag | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gccgcaacc acctacagga gcagaggccc gaccgtgctg gatgggcctg gtccacttcg caggtggcag gccctgatgt agggcgttc ctgggcccc ccagatgcct | tgccgccgga ccttgccag gcctcaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgatg acatcatgatg accatgaatt ccgccttcta aacacctata aggctgggat ggagctc | ggccaccac tagccggca tcccgctgt gttcgtgctt ccatggcat gagcgatgtg cgacttcgcc gaccatgcc gacctggact tggcacgtc tggccacgtc cactttcgc tggccagccc | 120 180 240 300 360 420 480 540 660 720 780 840 900 |
| 40 45 | <pre><213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggetcegg ctgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetget</pre> | cogcctggct tocagocgcc agaggaggg ccacgcagga acccatctga gctgggagaa ageaggaga agactcaccg acagggca acagggca gcttcagccc tcacctcagc ccttcagccc | geogetgetg gecacagece agecececgg tgggetgaagt gaggacetg getgecagag cetgecegtt agaaggggat agacetgetg ageagecagg agatgactge gaceceagge agaegececg getettttte | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gcccgcaacc acctacagga gcagaggccc gccgtgctg gatggcctg gtccacttcg caggtgcag gccctgatgt aggggcttc ctgggcccc ccagatgcct ttcaaagcg | tgccgccgga ccctgccag gcctaggcc gacagaagag tccttcggtt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct actatgatga ccatgaatt ccgccttcta aggctggat gtgagcctcct atggggctcc gctttggtg | ggccaccac tagcceggct tagcceggtg tbcgtgtt ccatggac gagcgatgt ggacttcgc gacctggac tggccatgcc aacctttcgc agcacgt cactttcgc cagcacaccac tggccacacc gaccagacc gacctggac tggccacgt ggccatccg | 120 180 240 300 360 420 480 540 6660 720 780 840 900 960 |
| 40 45 | <213> Homo <300> <300> <300> MMPI: <310> XM00; <400> 100 atggatacgg ctgctgctgc ctcatagecg ctcatagecg ctcatagecg ctgctgccgt ttggtgcagg acgcactca aggtactggc ttctteccca atcgggggtg tacccactga tggcgacactga tggccactca tgggggcacactga tggccactg tggcacactga tggcacactga tggcacactga tggcacactga tggcacactga tggcacactga tgggacacag tgggacacacag tgggacacag tgggacacac | cogcetgget tecagocgec agaggaggg ceacgcagga accoacttga getgggagaa agaestecca agaetcacca agaetcacca getecacca teacetcag gettgagce tecagagoga tegaggagca | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctaagt gacgacctc gcagacgatg ggtgcacgag cctgccgttt agaaggggat agactgctg agcagccaag gaccccagc agacgccaag gaccccagc cagccccagc cagccccagc cagccccagc | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gccggcagca gccggaagc gcagaggccc ggcgtgctg gtccacttcg cagstggcag gcctgatgt agggggctc ctgggcccc ccagatgce ttcaaaagcg ttcacttcg | tgocgogga coctaggcoag goctaggco gacagaagag tcotteggtt taaaggtatg acatcatgat ggggattoct actatgatta cocatgaatt cogoctbota aagactgga aggctgga tgaggcotc gottttgtgtg gccatgga | ggccaccac tagccagga tcacggca tcacggca tcacggca tcatggcag gaggatgg ggacttaggc gacctagac gaccatgac tagacacatg tagacaacat ttagacaacaat tttgacaga gagactacag gagacacaat | 120 180 240 300 360 420 480 540 600 660 720 780 840 960 1020 |
| 40 45 50 | <pre><213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggctccgg ctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgctgc</pre> | cogcetgget tecageegee agaggagggg ceacgeagga accatetga accatetga accatetga accatetga ageaggaega agaateaceg accagggaega accaggaega egeegaegaegaegaegaegaegaegaegaegaegaegae | gccgctgctg gccacagcc agcccccgg tgggctaagt gacgacctc gcagacgatg gtgcacgag cctgccgtt agaagggat agactgctg agcagccaag gagtgactg gacccagcc agacgccag gctcttttc ctacccagca cagaggtgat | gcccggsctc tggcatgcag cctgccagca gccgcaacc gccgcaacc gccgtgctg gatggcctg gtccactcg gccctgatg gccctgatgt aggggcttc tctgggcccc ccagatgcc ttcaaagcg ttgacatcc | tgocgocgga coctaggcog gottaggco gacagaagag tcotteggtt taaaggtatg acatcatgat gggcatcot actatgatga cocatgaatt cogcettota aacactata aggctgggat gtgaggctc gctttgtgtg gccatggcat tttgttgtg | ggccaccac tagccoggca tcccggtgt gttcgtgctt cccatggcag gagcatgtgg ggacttcgcc ggccatgcc gacctgact tggccagtg cacctttcgc tggcagccc agacaccaat ctttggc gggcatgccc gggactccgg gggactcccg | 120 180 240 300 360 420 480 540 660 720 780 840 900 960 1020 1080 |
| 40 45 | <pre><213> Homo <300> <300> <300> MMPI: <310> XM00; <400> 100 atggetacgg ctgctgctgc ctgctatgcc ctdcatgcc ctdcatgcc ctdgcccct tctggcggc tctgtgcag acgccactca aggtactggc tctctcacca tgggggtg tgctgccactg tggggatg tgcccactga tgggatgccactca tggggatg tgcccactga tggccactca tgaggatg tgcccactga tgggatacaca tgcaccactga tggagattgcacactgatgacacactactga tgggacactacaca tgagaccactacacacacacacacacacacacacacacac</pre> | ccgctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccaictga gctgggaga gctgggaga gactgggaga agactcacga agacacaaca gcaacaaca gcaacacaac gctcaggac tccaggga tccaggga tccaggga tccaggga agctcagagga agctcagagga agctcagagga agctgagcctt | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacgacatg gctgcacgag gctgcacgag gctgcacgag agacgcaga gagatgactgc gacccagca agacgccag gacccagca gacgccagc gacctagca gacgacgacg gctctttttc ctaccagca cgaggatgcc | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gccggcagca gccggagcc ggcgtgctg gatgggcctg gatgggcgtg caggtggcag gcctgatgt acgggggcttc ctgggcccc ccagatgcct ttcaaagcgg ttggcctctc cagggcaca | tgccgcgga coctcaggc gcatagagag tccttcaggt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct acatgatga cccatgaatt ccgcctcta acacctata aggtggat gtgagat gtgaggct gtttgtg gccattggat tttgttg ccactgca | ggccaccac tagccogga tcocggts tcocggts tcocggts tcocatggact cocatggact tcgcc ggccatgga tcgcact tggccac tggccact tggccact tggccac tggccacc tggccacc tggccaccc tggccaccc tggccaccc tggccaccc tggccaccc cagacaccaat ctttacgc tggcaccc tggactccgt tggcaccc caaggagt caccaaggagt | 120 180 240 300 360 420 480 540 660 720 780 840 960 1020 1020 1140 |
| 40 45 50 | <pre><213> Homo <300> <300> <300> MMPI: <310> XM00; <400> 100 atggetacgg ctgctgctgc ctgctatgcc ctdcatgcc ctdcatgcc ctdgcccct tctggcggc tctgtgcag acgccactca aggtactggc tctctcacca tgggggtg tgctgccactg tggggatg tgcccactga tgggatgccactca tggggatg tgcccactga tggccactca tgaggatg tgcccactga tgggatacaca tgcaccactga tggagattgcacactgatgacacactactga tgggacactacaca tgagaccactacacacacacacacacacacacacacacac</pre> | ccgctggct tccagccgcc agaggaggg ccacgcagga acccaictga gctgggaga gctgggaga gactgggaga agactcacga agacacaaca gcaacaaca gcaacacaac gctcaggac tccaggga tccaggga tccaggga tccaggga agctcagagga agctcagagga agctcagagga agctgagcctt | gccgctgctg gccacagccc agccccccgg tgggctgagt gacgacatg gctgcacgag gctgcacgag gctgcacgag agacgcaga gagatgactgc gacccagca agacgccag gacccagca gacgccagc gacctagca cgaggatgcc tgaaaagca | gcccgggctc tggcatgcag cctgccagca gccggcagca gccggagcc ggcgtgctg gatgggcctg gatgggcgtg caggtggcag gcctgatgt acgggggcttc ctgggcccc ccagatgcct ttcaaagcgg ttggcctctc cagggcaca | tgccgcgga coctcaggc gcatagagag tccttcaggt taaaggtatg acatcatgat gggcatcct acatgatga cccatgaatt ccgcctcta acacctata aggtggat gtgagat gtgaggct gtttgtg gccattggat tttgttg ccactgca | ggccaccac tagccoggca tcccggtgt gttcgtgctt cccatggcag gagcatgtgg ggacttcgcc ggccatgcc gacctgact tggccagtg cacctttcgc tggcagccc agacaccaat ctttggc gggcatgccc gggactccgg gggactcccg | 120 180 240 300 360 420 480 540 660 720 780 840 960 1020 1020 1140 |
| 40 45 50 | <pre><213> Homo <300> <300> MMP1: <310> XM00: <400> 100 atggetcegg ctgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetgetget</pre> | cogoctgget tecagocgoc agaggaggg accaatetga gctgggaga accaatetga gctgggaga atgaggacga atgaggacga acaaggacga accaggagacga cacaggagacga cacaggagacga cacagagacga gctggagacc tracactocag tracagacga gcgtgagacc tracagacga gggagacga gagagacga gagagacgag gaggagacgag gaggagacgag gaggagacgag gaggagacgag gaggagacgag gaggagacgag | gccgctgctg gccacagccc agcccccgg tgggctgagt gacggacctc gcagacgatg ggtgcacgag cctgccgttt agaagggat agactgctg agcagccaag agatgactgc gacccagcc agacgccag gctcttttc ctaccagcc taccagcc taccagcc taccagcc ctaccagcc ctaccagcc cagagatgcc tgaaaagcca catgtytgcc | gcccggsctc tggcatgcag cctgccagca gccgcaacc gccgtgctg gatggscttg gatggscttg gatggscttcg caggtggcgtc ccagatgcct tctgaggcccc ccagatgcct tctaaagcgg ttgcccttc cagggcccc ccagatgcct ttcaaagcgg ttgccctcc cagggccaca gtcctgggcc | tgccgcggga coctgcccag gcctcaggcc gacagaagag gcatcatgat gacatcatgat gggcatcct actatgatga cccatgaat ccgctbcta agcctsta aggctgggat gtgaggcct gcattgcat gcactgca tttggtg gccactgca tttggtg gccactgca tttggtgc gtcgcaccct | ggccaccac tagccogga tcocggts tcocggts tcocggts tcocatggact cocatggact tcgcc ggccatgga tcgcact tggccac tggccact tggccact tggccac tggccacc tggccacc tggccaccc tggccaccc tggccaccc tggccaccc tggccaccc cagacaccaat ctttacgc tggcaccc tggactccgt tggcaccc caaggagt caccaaggagt | 120 180 300 360 420 540 660 720 780 960 1020 1140 1200 |

```
cccgtgcccc gcagggccac tgactggaga ggggtgccct ctgagatcga cgctgccttc 1320
    caggatgetg atggetatge ctactteetg egeggeegee tetactggaa gtttgaccet 1380
    gtgaaggtga aggetetgga aggetteece egtetegtgg gteetgaett etttggetgt 1440
    geogageetg ccaacacttt cctctga
5
    <210> 101
    <211> 1653
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens
10
    <300>
    <302> MMP12
    <310> XM006272
15
    <400> 101
    atgaagtttc ttctaatact gctcctgcag gccactgctt ctggagctct tcccctgaac 60
    agototacaa gootggaaaa aaataatgtg ctatttggtg agagatactt agaaaaattt 120
    tatggcottg agataaacaa acttccagtg acaaaaatga aatatagtgg aaacttaatg 180
20
    aaggaaaaaa tocaagaaat goagcactto ttgggtotga aagtgacogg goaactggac 240
    acatotacco tggagatgat gcacgcacct cgatgtggag tccccgatgt ccatcatttc 300
    agggaaatgc caggggggcc cgtatggagg aaacattata tcacctacag aatcaataat 360
    tacacacctg acatgaaccg tgaggatgtt gactacgcaa tccggaaagc tttccaagta 420
    tggagtaatg ttacccctt gaaattcagc aagattaaca caggcatggc tgacattttg 480
25
    gtggtttttg cccgtggagc tcatggagac ttccatgctt ttgatggcaa aggtggaatc 540
    ctageccatg cttttggacc tggatctggc attggagggg atgcacattt cgatgaggac 600
    30
    nnnnnnnnn nnnnnnnnn nnnnngagag gatccaaagg ccgtaatgtt ccccacctac 960
    aaatatgttg acatcaacac atttcgcctc tctgctgatg acatacgtgg cattcagtcc 1020
    ctgtatggag acccaaaaga gaaccaacgc ttgccaaatc ctgacaattc agraccagct 1080
35
    ctctgtgacc ccaatttgag ttttgatgct gtcactaccg tgggaaataa gatctttttc 1140
    ttcaaagaca ggttcttctg gctgaaggtt tctgagagac caaagaccag tgttaattta 1200
     atticticct tatggccaac Cttgccatct ggcattgaag ctgcttatga aattgaagcc 1260
     agaaatcaag tttttctttt taaagatgac aaatactggt taattagcaa tttaagacca 1320
    gagccaaatt atcccaagag catacattct tttggttttc ctaactttgt gaaaaaaatt 1380
40
    gatgcagctg tttttaaccc acgtttttat aggacctact tctttgtaga taaccagtat 1440
    tggaggtatg atgaaaggag acagatgatg gaccctggtt atcccaaact gattaccaag 1500
    aacttccaag gaatcgggcc taaaattgat gcagtcttct actctaaaaa caaatactac 1560
    tatttcttcc aaggatctaa ccaatttgaa tatgacttcc tactccaacg tatcaccaaa 1620
    acactgaaaa gcaatagctg gtttggttgt tag
45
    <210> 102
    <211> 1416
    <212> DNA
50
    <213> Homo sapiens
     <400> 102
     atgeateeag gggteetgge tgeetteete ttettgaget ggaeteattg tegggeeetg 60
     ccccttccca gtggtggtga tgaagatgat ttgtctgagg aagacctcca gtttgcagag 120
55
    egetacetga gateatacta ceatectaca aatetegegg gaateetgaa ggagaatgea 180
    gcaageteca tgactgagag gctccgagaa atgcagtett tetteggett agaggtgact 240
    ggcaaacttg acgataacac cttagatgtc atgaaaaagc caagatgcgg ggttcctgat 300
    qtqqqtqaat acaatgtttt ccctcqaact cttaaatggt ccaaaatgaa tttaacctac 360
    agaattgtga attacacccc tgatatgact cattctgaag tcgaaaaaggc attcaaaaaa 420
60
    geetteaaag titiggteega tigtaacteet etgaattita eeagaettea egatiggeatt 480
     gotgacatca tgatotottt tggaattaag gagcatggog acttotaccc atttgatggg 540
     coctotggcc tgctggctca tgcttttcct cctgggccaa attatggagg agatgccat 600
```

```
tttgatgatg atgaaacctg gacaagtagt tccaaaggct acaacttgtt tcttgttgct 660
     gegeatgagt teggecacte ettaggtett gaccacteca aggaceetgg agcacteatg 720
     tttcctatet acaectacae eggeaaaage caetttatge tteetgatga egatgtacaa 780
     gggatccagt ctctctatgg tccaggagat gaagacccca accctaaaca tccaaaaacg 840
     ccagacaat gtgaccttc cttatcctt gatgccatta ccagtctccg aggagaaca 900
     atgatettta aagacagatt ettetggege etgeateete ageaggttga tgeggagetg 960
     tttttaacga aatcattttg gecagaactt cccaaccgta ttgatgctgc atatgagcac 1020
     cetteteatq accteatett catetteaqa qqtaqaaaat tttqqqctet taatqqttat 1080
     gacattetgg aaggttatee caaaaaaata tetgaactgg gtettecaaa agaagttaag 1140
     aagataaqtg cagctgttca ctttgaggat acaggcaaga ctctcctgtt ctcaggaaac 1200
     caggictgga gatatgatga tactaaccat attatggata aagactatcc gagactaata 1260
     gaagaagact toccaggaat tggtgataaa gtagatgctg totatgagaa aaatggttat 1320
     atctattttt tcaacggacc catacagttt gaatacagca tctggagtaa ccgtattgtt 1380
     egegteatge cageaaatte cattttgtgg tgttaa
15
     <210> 103
     <211> 1749
     <212> DNA
20
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> MMP14
     <310> NM004995
25
     <400> 103
     atgteteceg ecceaagace eccegttgt etectgetec ecctgeteac geteggeace 60
     gegetegeet coeteggete ggeccaaage ageagettea geecegaage etggetacag 120
     caatatgget acetgeetee eggggaeeta egtacceaca cacagegete aceccagtea 180
30
     ctctcagcgg ccatcgctgc catgcagaag ttttacggct tgcaagtaac aggcaaagct 240
     gatgeagaca ccatgaagge catgaggege cecegatgtg gtgttecaga caagtttggg 300
     getgagatea aggecaatgt tegaaggaag egetaegeea tecagggtet caaatggcaa 360
     cataatgaaa teactttetg catecagaat tacaccecca aggtggggga gtatgccaca 420
     tacgaggeca ttcgcaagge gttccgcgtg tgggagagtg ccacaccact gcgcttccgc 480
35
     gaggtgccct atgcctacat cogtgagggc catgagaagc aggccgacat catgatcttc 540
     tttqccqaqq gcttccatqq cgacagcacg cccttcqatq gtqaqqgcgg cttcctggcc 600
     catgoctact toccaggood caacattgga ggagacaccc actttgactc tgccgagcct 660
     tggactgtca ggaatgagga tctgaatgga aatgacatct tcctggtggc tgtgcacgag 720
     ctgggccatg ccctggggct cgagcattcc agtgacccct cggccatcat ggcacccttt 780
40
    taccagtaga tagacacaga gaattttgta ctaccagata atgaccacag gggcatccag 840
     caactttatq gggqtqaqtc agggttcccc accaagatgc cccctcaacc caggactacc 900
     teceggeett etgtteetga taaacccaaa aaccccacet atgggeecaa catetgtgac 960
     gggaactttg acaccgtggc catgctccga ggggagatgt ttgtcttcaa ggagcgctgg 1020
     ttctggcggg tgaggaataa ccaagtgatg gatggatacc caatgcccat tggccagttc 1080
45
     tggcggggcc tgcctgcgtc catcaacact gcctacgaga ggaaggatgg caaattcgtc 1140
     ttettcaaag gagacaagca ttgggtgttt gatgaggegt ceetggaace tggetaceee 1200
     aagcacatta aggagetggg cegagggetg cetacegaca agattgatge tgetetette 1260
     tggatgcca atggaaagac ctacttette cgtggaaaca agtactaccg tttcaacgaa 1320
     gagetcaggg cagtggatag egagtacecc aagaacatca aagtetggga agggateeet 1380
50
     qaqteteeca qaqqqteatt catqqqeage qatqaaqtet teaettaett etacaaqggg 1440
     aacaaatact ggaaattcaa caaccagaag ctgaaggtag aaccgggcta ccccaagtca 1500
     qccctqaqqq actqqatggg ctgcccatcg ggaggccggc cggatgaggg gactgaggag 1560
     gagacggagg tgatcatcat tgaggtggac gaggaggcg gcggggcggt gagcgcggct 1620
     geogtggtge tgecegtget getgetgete etggtgetgg eggtgggeet tgeagtette 1680
55
     ttetteagae geeatgggae ecceaggega etgetetaet geeagegtte cetgetggae 1740
     aaggtetga
```

<210> 104 60 <211> 2010 <212> DNA

<213> Homo sapiens

| 240 480 450 360 | aaagcgatat gaacgtaact tgtgtggcag tgtgtggcag | atattogtog acagtataaa gtgcctttga gtgcctttga | aacacaatto cacatcactt gotattogoc coctacagtg coctacatg | аадаадсааа дестодтааа дастодтааа та | ставсовавь двоздавата двосстав стотдасьть | tgoggtgtac gcattgacag ccaaagtag satgtaactc | 09 |
|------------------------------------|--|---|--|---|---|--|----|
| 540 180 150 | ggagcagtat gcagttctat gcagttctat | tetgeggaac caeegaetga ctgeeatgea | оддереререререререререререререререререре | trggattta acaaagtac gaccatgcag | asacctgce aggtttggtt gctctgct | trettertge teagtgetge | 99 |
| | | | | | | <300> WWP16 <300> WMP16 <300> | 09 |
| | | | | | suəţdes | <212> DNY <211> 1824 <210> 102 | S₹ |
| T650 T860 | ರ್ಧತಿರತಿಧರಿಕ್ಕರೆ ವಿಡಿತವಿಡಿತವಿಧರಿ | tggtgcagat tgctgctgct | 63css63c6 62ccscc6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6c6 | дседерсед дередерер доседерер | разодрада разодразова разодразова | доссрои добосор дозоддае добосор доссрои добосор | 05 |
| T140 T080 T050 T200 | cttcctgage egactaege cgacceage caaccccag | ctaaagggg actggaaatt gggactcat ggccgcctt | 93993933 9303005 93035 9303 9303 9303 93 | acdatggacc ctacccaag ctacccaag gcagggacc | ccagtgccta cctacccta cctacccgg cccggcccgg | cccaagccca gacccgcag gacccgcag | 32 |
| T##0 T380 T350 T500 | caaccgcgtc tgacatcagt ctactggctc cacctgggc cacctcttc | gagrocagos gaggrocagos gaggrocagos gaggrocagos gagacoag | radradada accerteros corcadoda proceda corcadoda radrecado radrecado | cacggcatc gccggctac catcggcac catcggcac catcggcac catgggcac catgggcac | egercetge agegeeaga egesceaga cgaacceaga seegeatega | accocctacy ctggacact ctggacact cgcgggaga cgcggggaga | 30 |
| T080 T050 | 2002626369 20026666 200266699 | agcototoco ctccccagco tccagccccg | срессовада седессева седессе се седессе се се седессе се се се се се се се се се се се се | cggtcagcca cogtcagccg | садасодасс садассодас от дея | ವಿರ್ವಧಿನಿವಿತ್ತದೆಂ ರಚ್ಚಾನಿನಿವಿನ ರಚ್ಚಾನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿನಿ | 52 |
| 8 # 0 180 150 24 9 9 9 | agatgagcc agatgagcc agtgcatgag | gcaccggtgg attttgacgc tcctggtggc atgccatcat | cgacagaagg cogtttgatg ggggacaccc aacaacctct agcaacccca | сдасадсься сдуссьадда сстусатуда двадсясьсо | acreadadece cosdesece cosdesece dorreceda acreadadesece acreadadese acreadadese acread | cacgoctett cacgoctett tggacctet ctggaccacg | 20 |
| 240 480 450 360 | cggggtacg gaagtggac gtaccactcg gtactccag | cagaccagt posecagada agttgggctg caegaccat | radadados cacracadada racacadacc racacadada | cffccdcdfd cafccddsag gcgcccgc | raccadada sccracadada saraasadada | scagadadd drassdacs drassdacs dscasadd | SI |
| 780 780 750 | 999059000 9099055255 93505 | tggtgcttct agaactggct gttccgccca | coggactga pccatgcco gccatgccg coaccatgc gggatcccag | додворада вдасдода вдасдосара | cadcadacad cadcadacad | 88crpccc6 88ccrp88cd c888s8s8d sp88cs8c8 | OΤ |
| | | | | | | <#00> TO# <3TO> NWOOS <30S> NWBTE | g |

e1/92 AO 07/022693 bC.1/Eb07/00127

<3005>

```
0.9
craccaccac cyclecac addedecera radycadeda cocyacacca dycacacaga 1990
reradadas cerereces addadaces adoceserad raderaces estaeraced T200
concessage sacardeges asdecached dadascader segasageers creatgeace 1440
dydorddydd rddoycoodd drycocygad rocyddocc dddyorddor ddrarddwy 1350
                                                                                                                 99
гадгосачод дедостоста отготтост досаддадт астаданад досаддагодо 1260
recoccides agadececc atagagagat arececage caccagas egecatacas ison
гространда чеседера срадоворя свароворя сандасния данососодо 1140
saccocade endacadeer edecaceerada ecceptate codascers Inso
rsorddarar cossdaggs rsscarsdad dssdaspsc cacacccar crecascrec 1020
 arddecacar rarededda ceccedadac cecesdarca rorrorres eddedacada aco
 ресордовае садовоздар деяседерре гадосадарся гаседерая сордановае эпо
 ಡಿತಾರ್ಡಿರ್ಧರ ಸಂದರ್ಭಕರಿಗೆ ರತ್ತು ಕರ್ಮಕರ್ಯ ಕರ್ಮಕರ್ಯ ಕರ್ಮಕರ್ ಕರ್ಮಕರ್
 ಅನಿಡಿಕಾರೆಗಳುವ ಧನೀಂದಂತರಾಗಿ ಕಾರ್ಗೆ ಕಾರ್ಗಿ ಕಾರ್
 сядосодяда ядосгосос догдосадая соссоядяся восдагосяд одососодосс 720
                                                                                                                 SP
 deddecasdd rdcdcdrord dosdcrored ddrdrdcddd edrordror roccedddcd eeu
 scerdadda carecesce addocaddra adrascoda racasesada acrococese e00
 ರ್ಡಿಡಿದ್ದರೋದ ಅಂಡಿಕರ್ನಿದ್ದರೆ ಅಂತಾರೋರ್ಥ ನೆರ್ಡಿಗಳಾತಿಯ ಅಗರ್ಭೆನಿರಿಂದರು ಕರುಗಳು
 decderdeed eddocaddec caacacaca acddeaadde caadaaaa caaaaa 480
 adorcoarda cocredent effeccedae crocresca coaccacte 420
                                                                                                                 ΩĐ
 groundered serrerous adocasees secasader seconfrods edeceeded sen
 seddicidde dodecerida doccordeea ricasodedd radodddaed cecodocdea 300
 proceeding actoaccact ggggaacaac acquagagg cactoatgha ctacgccctc 240
 одосяддось сядососово свядьбдяя выдыддаясь рарододай даросоддася 180
 ardssacce ecolordere cordecadae ereccidine rascocadde redesadas INO
                                                                                                                 98
  ardosadar readradoca dasadoceso adosecceda sodsadoceso cordacocad
                                                                                              90T <00#>
                                                                                      TPTFOOWN <OTE>
                                                                                           <305> WWP17
                                                                                                                 3.0
                                                                                                    <3005>
                                                                               suajdes omon < £12>
                                                                                             <ZIZ> DNW
                                                                                            O9ST <TTZ>
                                                                                                                 97
                                                                                              90T <0TZ>
                                                                   cdcccrecdc ssdsdcdddc dcds
Occupant incompart casagadases agas acceptant formation and sections 1800
                                                                                                                 20
sordrassa cosredorer rancercoc racercaa correracor corratra 1740
daadgacaca goccaccaga tgatgtagac attgtcatca aactggacaa cacagccagc 1680
carcogadar coarcorea ddarrrrard ddorddard daccaacada cadadrrasa 1620
proceeds desaggagte ttggaaatte aacaacaga tactcaaggt agaacctgga 1560
ваводовью странсью говодовной странавной страновить 1500
                                                                                                                 ST
edereredid sedeserdes secestades condiciero cosedocese cecedicida 1440
coadcoatt ggtgggagga cgtcgggaaa acctattet teaagggaga cagatattgg 1380
ocidarisco orosidador defesocoro adasaridas rococoros radreficar 1320
dadaattig tgitotitaa aggracaaa tattggggggt toaaggatac aactoticaa 1260
arractisci totggogggg ottgcotot agtatogatg cagtttatga aaatagogac 1200
                                                                                                                 OT
ваддассадт ддстетодод вдедадавас васаддецая гддагддага сосватдсая 1140
васатогото в воздаваеть гамомогото догатосто десоторода детодение 1080
deceddocas ascercered decreeace ddesdaceer cerarecedd adecasacec 1020
 agacolota ogacagugos cocacacogo totaticoto oggotigacos aaggasasat 960
 Agrange soldeston dangerers darcoscord sounderer consocrate annual soldenter
 acigocatea eggerecate traceagrae arggaaacag acaactedaa acraceata 840
 грестарая садросатая ворадамия дорогадами гадаядсять сватачесс 780
 carrigaci cadardadoc ardgacacia ggasacocia atcatgatgg asatgactia 720
 adadadad derrenade sestacens recondas cadassenda adasasses (99)
```

98/32 68/32 68/32 66.1/Eb05/00125

\$6/69

```
recreded codesesse rargesess incorredes deseggisces ran
 darddadord caaddddrda ddacaccadc ardaacorrd recadaars reradaaac 120
   atgaagate ttecaateet aetgitgetg tgegiggeag tttgeteage etatecatig 60
                                                                                                                            09
                                                                                                      80T <00#>
                                                                                              TAR900WX <0TE>
                                                                                                     <305> MMB3
                                                                                                             <3002>
                                                                                                                            99
                                                                                              <310> XW000571
                                                                                                     <305> MMP2
                                                                                                             <3005>
                                                                                                                            09
                                                                                       suardes owoH < ftr>
                                                                                                      <SIS> DNW
                                                                                                     ₹571 < TTZ>
                                                                                                      <570> T08
                                                                                                                            SŦ
£86T
дадаассава дісідаадад сдідаадіїї ддаадсаіса авіссдасід дсіаддсідс 1980
dradaccide adducadedg teacaderae tretteaagg gractatta cetgaagetg 1920
дастегосся адотовесодо адаедосеедя ааедосаесо содаевасое ддаедосодее 1860
                                                                                                                            ΟĐ
receired cradadacaa attotagaga tacaatgaga tgaagaagaa aatggatoot 1800
crdccccrd erdrocedca edraderaco accrreeror adedceses ceedeeday 1/40
tygatctact cagocagcac cotggagoga gggtacocca agccactgac cagoctggga 1680
ರ್ಡದೆಂದೆರಿಗಳ ತಂಡೆತದೆರಿಂದಂ ಕಂತರಿತಕರಿತದ ತತರಿಸಿಂಗರಿಗೆ ಗಂಗ್ರಗ್ರದಿಂತರಿ ರಿತಕ್ಕರಿತಗಿತ್ತ 1620
deceadocce radadocce deradrades ecercedes eradecees adeesager into
accodeddd agarcerer creaaggae eggereare ggeggaedg gaegeage
сгадассска гомогостам дагогасмам садамента гастьтамина сагодогома 1440
attoaggage totatggggg etetectgae attgacettg geaccggoce cacceceaa 1380
atggcaccca tttacaccta caccaagaac ttccgtctgt cccaggatga catcaagggc 1320
desdecesed sarradees edecstaded cradsdesor coessasce radadecerd tash
recderded ecclosedra addorrordo condecosed adreoedoor arconodna TZNN
dagagetgea ceagegeegg cegeagtgae ggaaagatgt ggtgtgegae caeageeae 1140
ggraggaach cagaaggigg caccigigto ticocotica ctitoctggg caacaatat 1080
daggactacg accgcgacaa gaagtatggc ttctgccctg agaccgccat gtccactgtt 1020
  ngs locacede dondered addadacede sedarader seconolida eddescreen
  accatgggcg gcaacgctga aggacagcc tgcaagtttc cattccgctt ccagggcaca auu
  accacctaca actitigagaa ggatggcaag tacggctict gtocccatga agcoctgite 840
  ಡಿಡಿಂತಪಡಿತವರ ತಂತತಂತರಿಂದರೆ ರತರುವಿತ್ತಕರು ಡಿಡಿಂಡರಂತಿರುವಿರುದ್ದರಂಬ ರುದಿಡಿಗಡಿರುದರ ೩೩೦
  drocolida saradas sacadarda dedrecade processos saradas saradas saradacada
  derddddad gerecegra rdgeddar dgergradg cereddagg gdeegran e
                                                                                                                            02
  ddsrscccc rrdscddrss ddscddscrc crddcrcsrd corredccc sddcscrdar enn
  cyaticcatg atggagage agacateatg atcaactifg geogotggag geatggogat 540
  galgatgoot tigotogigo ottocaagto tggagogatg tgacoccaot goggittoit 480
  ಕಾರ್ಯಕಾರಂತಿರ ಬರಾರಾಕ್ಷಕ್ಕೆ ಅತ್ಯಕ್ಷಾಗಿ ಕ್ಷಾಣಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕ್ಷಕ್ಷಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕ್ಷಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕೆ ಕ್ಷಣಕ್ಷಕ್ಕೆ ಕ
  egetgeggea acceagatgt ggecaactae aactettee etegeaagee caagtgggae 360
                                                                                                                            SI
  тетеданстве сосыдновада тактетедне сыдантасся тедновансого зетонеретт
  greeceda aaaeggada agagriggea grgeatade tgaacacett ctatggeige 180
  adordecerde rayaccycae edecaceded cedrodeces respesser cocedacase 120
   ne finononia regradacca dagadacca regadacca regradacca regrana
                                                                                                                            OI
                                                                                                       40T <000>
                                                                                               CSTO> MWOO4230
                                                                                                      <305> MWP2
                                                                                                              <3005>
                                                                                                                            S
                                                                                        suardes owon <frr>
                                                                                                       WNG <SIZ>
                                                                                                      <57T7> T883
```

| 5 10 15 | Ecogacacte agaacette tatacaccag taggaagagg atctettitg ttggccatg ggacactocc cactcactca ccctcatg accttgagg aagcttgaac tgggccatca tccctctat cctccagaac atctgagg aagcttgaac tgggccatca ttggccatca ttgaggcattca ttcctccag ttttttg | tocgagaaat tggaggtgat totggcatocc attigccaat tgactocact cagtiaggac cetatggccc caaaggatac gactocccc gagaactgac gactocccc gagaactgc atgaagttac atgaagttac gaggaaatga cettgaggaa agcaaatagc tagaggacaa agcaaatagc tagaggacaa | gagtgaggg gagtggtgt cacattotec acattgagac tgggcaggg aacatggacctcactcagc tcggttccct agccactgt gatctttaaa tttgatctct tagcaaggac ggtacgaggt aatcgatgca atactgatgca atactgagga tgaagacttt | aggtgtggag agaaccoacc gattctgctg aggctgtatg ttttaccctt attaatggag ctgtctcaag ctgtctcaag gagaccccc gatcctgctt gacaggcact tcattttggc ctcgtttca ggatacccae gctcttttca ggatacccae gctcgtttca gcattctcat ttttgc ctcgttttca gcattcat | ticctgacgt thacatacag thgagaaagg aaggaagggc thgatggac atgccactt tcgttgctgc ctttgatgta atgatataaa tgtaccac ttttgaggaa atcttttga ttttgaggaa actctttca ttttgaggaa acatctttca ttttgaggaa aagagaatca aagagaaatca acaagtaaa | bggtcacttc gattggaat tctgaaagtc tggaaatgtt tggaaaatgtt tgatgatgat tcatgaaatt cccactcat tggaatcag tggaacttcag ggaacctgtc tgctgtcagc atccctcagg tcaggcgt tcagggatcacaggcga accatagtc cacctaggt gaacaaaca catggagcgc tgatgctgt | 300 360 420 480 540 660 720 780 840 9900 1020 1080 1140 1260 1320 |
|---------------|--|--|--|--|--|---|---|
| 25 | <210> 109 <211> 1404 <212> DNA <213> Homo | sapiens | | | | | |
| 30 | <300> <302> MMP8 <310> NM00 | 2424 | | | | | |
| 35 | tttcctgtat taccaattac gaaaagctta | tgaagacgct cttctaaaga caagcaacca aagaaatgca acatgatgaa | gaaaaataca gtatcagtct gcgattttt | aaaactgttc acaaggaaga gggttgaatg | aggactacct atggcactaa tgacggggaa | ggaaaagttc tgtgatcgtt gccaaatgag | 120 180 240 |
| 40 | ttaaccccag accccacagc agtgttgcat gctttttacc | gaaaccccaa tgtcagaggc cacctctcat aaagagatca ttcagccagg | gtgggaacgc tgaggtagaa cttcaccagg cggtgacaat | actaacttga agagctatca atctcacagg tctccatttg | cctacaggat aggatgcctt gagaggcaga atggacccaa | tcgaaactat tgaactctgg tatcaacatt tggaatcctt | 360 420 480 540 |
| 45 | acatggacca cattetttgg ttcagggaaa tatggacttt | acaceteege ggetegetea ecageaacta caageaacee | aaattacaac ctcctctgac ctcactccct tatccaacct | ttgtttcttg cctggtgcct caagatgaca actggaccaa | ttgctgctca tgatgtatcc tcgatggcat gcacacccaa | tgaatttggc caactatgct tcaggccatc accctgtgac | 660 720 780 840 |
| 50 | aggtacttct ttctggccat attttcctat | catttgatgc ggagaaggca cccttccaac ttaaaggcaa atatatcaaa | tcctcagcta tggtatacag ccaatactgg | caaagagtcg gctgcttatg gctctgagtg | aaatgaattt aagattttga gctatgatat | tattteteta cagagacete tetgeaaggt | 960 1020 1080 |
| 55 | caaagacaat gagagtaaag agatattacg | gaagtaaaac tcatggagcc ttgatgcagt catttgatct gtagatatgg | aggttatccc tttccagcaa tattgctcag | aaaagcatat gaacatttct | caggtgcctt tccatgtctt | tccaggaata cagtggacca | 1260 1320 |
| 60 | <210> 110 <211> 2124 <212> DNA | | | | | | |

AO 07/022693 LI/95 PCT/EP02/00152

<3008>

<ZJ3> Howo asprens

| DCL/ED07/00127 | \$6/TL | £698\$0/70 OA |
|----------------|--------|---------------|

| | | | | | · | <400> TTS | 0, |
|------|------------------------|---------------|------------|------------|------------|-----------------|-----------|
| | | | | | 61 | <3T0> X0LT | |
| | | | | | | <305> PKC 3 | |
| | | | | | 0400 | <300> | 32 |
| | | | | | | .000 | 36 |
| | | | | | suəţdes | <233> Homo | |
| | | | | | | <sis> DNY</sis> | |
| | | | | | | <311> 3055 | |
| | | | | | | <210 < 012> | 3.0 |
| | | | | | | | |
| 5016 | | | dcedfatga | средевар | гдсяссссяр | ассседдера | |
| 086T | драгдровас | вададгрсрс | гордагрра | сарадассад | гряграсрая | дарсадседд | |
| T350 | | ναοςςαρςερ | | | | | 52 |
| 098T | ತ ಡ್ಕಿಡ್ಕಿಡಿಡಿಂ | рсвадсссва | csgccsccst | сядддядярс | вастадавая | десрадавя | |
| | | atgecttett | | | | | |
| | | CCSARCACCC | | | | | |
| | | всдерессея | | | | | |
| | | ddcsdccfcc | | | | | 2.0 |
| | | сагарадава | | | | | |
| | | cdsccsddsc | | | | | |
| | | ааддасатат | | | | | |
| | | тссатавая | | | | | |
| | | аасстаадда | | | | | ST |
| | | acttcgtcat | | | | | |
| | | ргдасавасс | | | | | |
| | | гаагаягрся | | | | | |
| | | racrraccas | | | | | |
| | | рдавастсяс | | | | | OI |
| | | ನಿಂತಕಂತಕತ್ತುಕ | | | | | |
| | | ಕರಡಿತಡೆಡಿತಡಿಡ | | | | | |
| | | adracaagtt | | | | | |
| | | acttcatggg | | | | | |
| | | сядасяявдя | | | | | S |
| | | castacgata | | | | | |
| | | cttatgtgaa | | | | | |
| | | атдравадр | | | | | |
| 08₽ | ರಿತಕಡಿತಡಿದಿದಿ | атсасастда | tgcggaatgg | ccccsgcccc | teateaatgt | aagcaatgeg | |
| | | | | | | | |

SOCIPACIÓN SE CONSTRUCTO CONTROL DE CONTROL DE CONTROL DE CONTROL DE CONTROL DE CONTROL DE CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL CONTROL DE CONT

009 fiorementiam emericanica organicación distribución está financiam de la companicación del la companicación de la companicación del la companicación de la companicación de la companicación de la companicación del la companicación del companicación del companicación del la companicación dela

09

99

09

0 Đ

| | | | | Dinipeppin | | | |
|------|-------------|-------------|-------------------|---------------|-------------|-----------------|-----|
| | | | | seccssdadd | | | |
| 0⊅4T | csccccddsd | ядрося ядая | atcaccaagg | rccccdcrdd | сдесясыся | caratagees | |
| 089T | cdagtccatc | ягдяясссг. | ರ್ವಿರ್ವಿಕಿತ್ತರಿಕೆ | cffccatggf | decadreece | argerearrg | |
| | | | | cccdcddac | | | 09 |
| | | | | crrcracaac | | | 0.3 |
| | | | | csagattgcc | | | |
| TEEO | Gaagagagaga | רבמממרבההמ | 222666222 | aggeateatt | ana Granana | 2222622622 | |
| | | | | cfaccgtgcc | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | aasaffeefe | | | SŦ |
| 1260 | CCSGCCSSG | tetacacett | acceaectea | tecetttete | ccacadada | ctdacacttd | |
| | | | | ಂಕಿತಂಡಿತಂಡಿತಂ | | | |
| | | | | асраяваас | | | |
| | | | | caacttcatc | | | |
| | | | | ರ್ವಿಚಿತ್ರದ | | | 07 |
| | | | | ададоседее | | | |
| 006 | saccrccaa | pagacadad. | rrdssccssg | aacragaacc | адаадсере | ddcatcaacc | |
| 078 | csacctctgc | sdssddcddc | явягассада | гдрававар | доддоягдяя | rargaagacr | |
| | | | | caaccaaccaa | | | |
| 027 | crycyrdydc | ваделеня | воздоборво | cdscsfdccd | десерваллов | cagaaagaac | 32 |
| | | | | argeactgge | | | 20 |
| | | | | caaatgcagg | | | |
| | | | | довасосасс | | | |
| | | | | carcaaacag | | | |
| | | | | Caaacaatct | | | |
| | | | | ccracadccr | | | 30 |
| | | | | rararcadara | | | |
| | | | | cgrcarccag | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | ರಿತಪರಿಂಂಧಿತಂಂ | | | |
| | | | | c£d£dccd£d | | | 25 |
| 09 | desadecedsd | radacreecr | tectatgage | caccttcaac | teetgegeat | sradcaccar | |
| | | | | | | <400> TT3 | |
| | | | | | | | |
| | | | | | . 524 | <310 NW006 | |
| | | | | | ielta. | <305> PKC | 2.0 |
| | | | | | | <3002> | |
| | | | | | | | |
| | | | | | asprens | <213 > Homo | |
| | | | | | • | <sis> DNA</sis> | |
| | | | | | | <211> 2031 | ST |
| | | | | | | <210 > 113 | 20 |
| | | | | | | 211 -010- | |
| | | | | | | | |
| 2022 | | מימי | 2068688226 | вавасссвая | 22222252 | 2000226222 | |
| | 222222868 | | | catcaggaat | | | |
| | | | | asacttegas | | | OΤ |
| | | | | | | | |
| | | | | acttgaacge | | | |
| | | | | acctgaagge | | | |
| 1740 | Caaacaccca | adctaataac | atctacaaaa | ಶಕ್ತಿಂಗಡಿಗೆ | tqtccaaqqa | cccaaqtcta | |
| | | | | гдээсгсгрс | | | 9 |
| | | | | гааяагссга | | | |
| | | | | categeeeee | | | |
| OOST | aaccaagaca | атададтаас | sacatctggg | агарая | атттеддоят | aagattgccg | |
| J⊄⊄O | addacacatc | рсдаррства | aacgtgatgc | ававстедас | secdfgaect | ddcstcsttt | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

accidacinc contraçãos coccasante atacament coatgascas afortaceiro 1980 escadas 1980 escadas contratados contratados contratados escadas 1980 escadas

occrectos agaccatasa otggactotg otggaaaago ggaggtigga gooaccotto 1860

<SIS> DNW <211> 2049 60 <210> 114

99

BCL/EB05/00125 E69990/70 OM WO 02/055693 PCT/EP02/00152

```
<213> Homo sapiens
     <300>
     <302> PKC eta
     <310> NM006255
     <400> 114
     atgtcgtctg gcaccatgaa gttcaatggc tatttgaggg tccgcatcgg tgaggcagtg 60
     gggctgcagc ccacccgctg gtccctgcgc cactcgctct tcaagaaggg ccaccagctg 120
1.0
     ctggaccect atctgacggt gagegtggac caggtgegeg tgggecagac cageaccaag 180
     cagaagacca acaaacccac gtacaacgag gagttttgcg ctaacgtcac cgacggcggc 240
     cacctcgagt tggccgtctt ccacgagacc cccctgggct acgacttcgt ggccaactgc 300
     accetgeagt tecaggaget cgtcggcacg accggcgcct cggacacett cgagggttgg 360
     gtggatctcg agccagaggg gaaagtattt gtggtaataa cccttaccgg gagtttcact 420
     gaagctactc tccagagaga coggatcttc aaacatttta ccaggaagcg ccaaagggct 480
     atgogaaggo gagtocacca gatcaatgga cacaagttca tggccacgta totgaggcag 540
     cccacctact gctctcactg cagggagttt atctggggag tgtttgggaa acagggttat 600
     cagtgccaag tgtgcacctg tgtcgtccat aaacgctgcc atcatctaat tgttacagcc 660
     tgtacttgcc aaaacaatat taacaaagtg gattcaaaga ttgcagaaca gaggttcggg 720
20
     atcaacatcc cacacaagtt cagcatccac aactacaaag tgccaacatt ctgcgatcac 780
     tgtggctcac tgctctgggg aataatgcga caaggacttc agtgtaaaat atgtaaaatg 840
     aatgtgcata ttcgatgtca agcgaacgtg gcccctaact gtggggtaaa tgcggtggaa 900
     cttgccaaga ccctggcagg gatgggtctc caacccggaa atatttctcc aacctcgaaa 960
     ctcgtttcca gatcgaccct aagacgacag ggaaaggaga gcagcaaaga aggaaatggg 1020
25
     attggggtta attettecaa cegacitggt ategacaact ttgagtteat cegagtgttg 1080
     gggaagggga gttttgggaa ggtgatgctt gcaagagtaa aagaaacagg agacctctat 1140
     qctqtqaaqq tqctqaaqaa qqacqtqatt ctqctqqatg atqatqtqqa atgcaccatg 1200
     accgagaaaa ggateetgte tetggeeege aateaceeet teeteactea gttgttetge 1260
     tgctttcaga cccccgatcg tctgtttttt gtgatggagt ttgtgaatgg gggtgacttg 1320
30
     atgttccaca ttcagaagtc tcgtcgtttt gatgaagcac gagctcgctt ctatgctgca 1380
     gaaatcattt cggctctcat gttcctccat gataaaggaa tcatctatag agatctgaaa 1440
     ctggacaatg tcctgttgga ccacgagggt cactgtaaac tggcagactt cggaatgtgc 1500
     aaggaggga tttgcaatgg tgtcaccacg gccacattct gtggcacgcc agactatatc 1560
     getecagaga teetecagga aatgetgtae gggeetgeag tagaetggtg ggcaatggge 1620
35
     gtgttgctct atgagatgct ctgtggtcac gcgccttttg aggcagagaa tgaagatgac 1680
     ctctttgagg ccatactgaa tgatgaggtg gtctacccta cctggctcca tgaagatgcc 1740
     acagggatec taaaatettt catgaccaag aaccecacca tgegettggg cageetgact 1800
     cagggaggcg agcacgccat cttgagacat ccttttttta aggaaatcga ctgggcccag 1860
     ctgaaccatc gccaaataga accgcctttc agacccagaa tcaaatcccg agaagatgtc 1920
40
     agtaattttg accetgactt cataaaggaa gagccagttt taactccaat tgatgaggga 1980
     catcttccaa tgattaacca ggatgagitt agaaactttt cctatgtgtc tccagaattg 2040
     caaccatag
45
     <210> 115
     <211> 948
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
50
   <300>
     <302> PKC epsilon
     <310> XM002370
     <400> 115
55
     atgttggcag aactcaaggg caaagatgaa gtatatgctg tgaaggtctt aaagaaggac 60
     gtcatccttc aggatgatga cgtggactgc acaatgacag agaagaggat tttggctctg 120
     gcacggaaac accegtacet tacceaacte tactgetget tecagaccaa ggacegeete 180
     ttttttcgtca tggaatatgt aaatggtgga gacctcatgt ttcagattca gcgctcccga 240
     aaattegacg ageetegtte aeggttetat getgeagagg teacategge eeteatgtte 300
     ctccaccage atggagteat ctacagggat ttgaaactgg acaacateet tetggatgea 360
60
     qaaggtcact qcaagctqqc tqacttcqgg atgtgcaaqq aaqqqattct qaatggtgtg 420
     acgaccacca cgttctgtgg gactcctgac tacatagctc ctgagatcct gcaggagttg 480
```

```
gagtatggcc cctccgtgga ctggtgggcc ctgggggtgc tgatgtacga gatgatggct 540
     ggacagecte cetttgagge egacaatgag gacgacetat ttgagtecat cetecatgae 600
     gacgtgctgt acccagtctg gctcagcaag gaggctgtca gcatcttgaa agctttcatg 660
     acgaagaatc cccacaagcg cctgggctgt gtggcatcgc agaatggcga ggacgccatc 720
     aagcagcacc cattetteaa agagattgac tgggtgetec tggagcagaa gaagateaag 780
     ccaccettca aaccacqcat taaaaccaaa aqaqacqtca ataattttqa ccaaqacttt 840
     accegggaag agceggtact caccettgtg gacgaagcaa ttgtaaagca gatcaaccag 900
     gaggaattca aaggtttctc ctactttggt gaagacctga tgccctga
10
     <210> 116
     <211> 1764
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
15
     <300>
     <302> PKC iota
     <310> NM002740
20
     <400> 116
     atgtcccaca cggtcgcagg cggcggcagc ggggaccatt cccaccaggt ccgggtgaaa 60
     gectactace geggggatat catgataaca cattttgaac ettecatete etttgaggge 120
     ctttqcaatg aggttcgaga catgtgttct tttgacaacg aacagctctt caccatgaaa 180
     tggatagatg aggaaggaga cccgtgtaca gtatcatctc agttggagtt agaagaagcc 240
25
     tttagacttt atgagctaaa caaggattct gaactcttga ttcatgtgtt cccttgtgta 300
     ccagaacgtc ctgggatgcc ttgtccagga gaagataaat ccatctaccg tagaggtgca 360
     cgccgctgga gaaagcttta ttgtgccaat ggccacactt tccaagccaa gcgtttcaac 420
     aggegtgete actgtgecat etgeacagae egaatatggg gaettggaeg ceaaggatat 480
     aagtgcatca actgcaaact cttggttcat aagaagtgcc ataaactcgt cacaattgaa 540
3.0
     tgtgggcggc attetttgcc acaggaacca gtgatgccca tggatcagtc atccatgcat 600
     totgaccatg cacagacagt aattocatat aatcottcaa gtcatgagag tttggatcaa 660
     gttggtgaag aaaaagaggc aatgaacacc agggaaagtg gcaaagcttc atccagtcta 720
     ggtcttcagg attttgattt gctccgggta ataggaagag gaagttatgc caaagtactg 780
     ttggttcgat taaaaaaaac agatcgtatt tatgcaatga aagttgtgaa aaaagagctt 840
35
     gttaatgatg atgaggatat tgattgggta cagacagaga agcatgtgtt tgagcaggca 900
     tocaatoato otttoottqt tqqqctqcat tottqctttc aqacaqaaaq caqattqttc 960
     tttgttatag agtatgtaaa tggaggagac ctaatgtttc atatgcagcg acaaagaaaa 1020
     cttcctgaag aacatgccag attttactct gcagaaatca gtctagcatt aaattatctt 1080
     catgagcgag ggataattta tagagatttg aaactggaca atgtattact ggactctgaa 1140
40
     ggccacatta aactcactga ctacggcatg tgtaaggaag gattacggcc aggagataca 1200
     accagcactt totgtggtac toctaattac attgctcctg aaattttaag aggagaagat 1260
     tatggtttca gtgttgactg gtgggctctt ggagtgctca tgtttgagat gatggcagga 1320
     aggtotocat ttgatattgt tgggagotoc gataaccotg accagaacac agaggattat 1380
     ctcttccaag ttattttgga aaaacaaatt cgcataccac gttctctgtc tgtaaaagct 1440
45
     gcaagtgttc tgaagagttt tcttaataag gaccctaagg aacgattggg ttgtcatcct 1500
     caaacaggat tigcigatat tcagggacac ccgttcttcc gaaatgtiga ttgggatatg 1560
     atggagcaaa aacaggtggt acctccttt aaaccaaata tttctgggga atttggtttg 1620
     gacaactttg attctcagtt tactaatgaa cctgtccagc tcactccaga tgacgatgac 1680
     attgtgagga agattgatca gtctgaattt gaaggttttg agtatatcaa tcctcttttg 1740
50
     atgtctgcag aagaatgtgt ctga
                                                                        1764
     <210> 117
     <211> 2451
55
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> PKC mu
60
     <310> XM007234
```

<400> 117

atgtatgata agateetget tittegeeat gaeectacet etgaaaacat eetteagetg 60 gtgaaagegg ccagtgatat ccaggaagge gatettattg aagtggtett gteagettee 120 gccacctttg aagactttca gattegteec caegetetet ttgttcatte atacagaget 180 ccagetttet gtgateactg tggagaaatg etgtggggge tggtaegtea aggtettaaa 240 tgtgaagggt gtggtctgaa ttaccataag agatgtgcat ttaaaatacc caacaattgc 300 ageggtqtqa qqcqqaqaaq qctctcaaac qtttccctca ctqqqqtcaq caccatccgc 360 acatcatctq ctgaactctc tacaagtqcc cctgatgaqc cccttctqca aaaatcacca 420 tcagagtcgt ttattggtcg agagaagagg tcaaattctc aatcatacat tggacgacca 480 attcaccttg acaagatttt gatgtctaaa gttaaagtgc cgcacacatt tgtcatccac 540 10 tectacacce ggeecacagt gtgecagtac tgeaagaage ttetgaaggg getttteagg 600 cagggettge agtgeaaaga ttgeagatte aactgeeata aacgttgtge accgaaagta 660 ccaaacaact geettggega agtgaccatt aatggagatt tgettageee tggggcagag 720 tctgatgtgg tcatggaaga agggagtgat gacaatgata gtgaaaggaa cagtgggctc 780 atggatgata tggaagaagc aatggtccaa gatgcagaga tggcaatggc agagtgccag 840 15 aacgacagtg gcgagatgca agatccagac ccagaccacg aggacgccaa cagaaccatc 900 agtocatcaa caagcaacaa tatcccactc atgagggtag tgcagtctgt caaacacacg 960 aagaggaaaa gcagcacagt catgaaagaa ggatggatgg tccactacac cagcaaggac 1020 acgctgcgga aacggcacta ttggagattg gatagcaaat gtattaccct ctttcagaat 1080 gacacaggaa gcaggtacta caaggaaatt cctttatctg aaattttgtc tctggaacca 1140 20 gtaaaaactt cagctttaat tootaatggg gocaatooto attgtttoga aatoactacg 1200 gcaaatgtag tgtattatgt gggagaaaat gtggtcaatc cttccagccc atcaccaaat 1260 aacagtgttc tcaccagtgg cgttggtgca gatgtggcca ggatgtggga gatagccatc 1320 cagcatgccc ttatgcccgt cattcccaag ggctcctccg tgggtacagg aaccaacttg 1380 cacagaqata tototqtqag tatttcagta toaaattqcc aqattcaaqa aaatqtggac 1440 25 atcagcacag tatatcagat ttttcctgat gaagtactgg gttctggaca gtttggaatt 1500 gtttatggag gaaaacatcg taaaacagga agagatgtag ctattaaaat cattgacaaa 1560 ttacgatttc caacaaaca agaaagccag cttcgtaatg aggttgcaat tctacagaac 1620 cttcatcacc ctggtgttgt aaatttggag tgtatgtttg agacgcctga aagagtgttt 1680 gttgttatgg aaaaactcca tggagacatg ctggaaatga tcttgtcaag tgaaaagggc 1740 30 aggitgccag agcacataac gaagitttta attactcaga tactcgtggc titgcggcac 1800 cticatttta aaaatategt teaetgtgae etcaaaccag aaaatgtgtt getageetca 1860 gctgatcctt ttcctcaggt gaaactttgt gattttggtt ttgcccggat cattggagag 1920 aagtetttee ggaggteagt ggtgggtace eeegettace tggeteetga ggteetaagg 1980 aacaagggct acaatcgctc tctagacatg tggtctgttg gggtcatcat ctatgtaagc 2040 35 ctaagoggca cattcccatt taatgaagat qaagacatac acgaccaaat tcagaatgca 2100 gettteatgt atecaccaaa teeetggaag gaaatatete atgaageeat tgatettate 2160 aacaatttgc tgcaagtaaa aatgagaaag cgctacagtg tggataagac cttgagccac 2220 cettggetae aggaetatea gacetggtta gatttgegag agetggaatg caaaateggg 2280 gagcgctaca tcacccatga aaqtgatgac ctgaggtggg agaagtatgc aggcgagcag 2340 40 gggetgeagt accccacaca cetgateaat ecaagtgeta gecacagtga cacteetgag 2400 actgaagaaa cagaaatgaa agccctcggt gagcgtgtca gcatcctatg a <210> 118 45 <211> 2673 <212> DNA <213> Homo sapiens <300> 50 <302> PKC nu <310> NM005813 <400> 118 atgtctqcaa ataattcccc tccatcaqcc cagaagtctq tattacccac agctattcct 60 55 getgtgette cagetgette teegtgttea agteetaaga egggaetete tgeeegaete 120 tetaatggaa getteagtge accateacte accaacteca gaggeteagt geatacagtt 180 tcatttctac tgcaaattgg cctcacacgg gagagtgtta ccattgaagc ccaggaactg 240 tetttatetg etgtcaagga tettgtgtge tecatagttt atcaaaagtt tecagagtgt 300 qqattetttg geatgtatga caaaattett etetttegee atgacatgaa eteagaaaac 360 60 attttgcage tgattacete ageagatgaa atacatgaag gagacetagt ggaagtggtt 420

ctttcagctt tagccacagt agaagacttc cagattogtc cacatactct ctatgtacat 480 tcttacaaag ctcctacttt ctgtgattac tgtggtgaga tgctgtgggg attggtacgt 540

| | caaggactga | aatqtqaaqq | ctqtqqatta | aattaccata | aacgatgtgc | cttcaagatt | 600 |
|-----|-------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------|
| | | | | | atgtatcttt | | |
| | ggcctctcag | ttccaagacc | cctacagcct | gaatatgtag | cccttcccag | tgaagagtca | 720 |
| | catgtccacc | aggaaccaag | taagagaatt | ccttcttgga | gtggtcgccc | aatctggatg | 780 |
| 5 | | | | | ttgctgttca | | |
| | | | | | gcctctttcg | | |
| | cagtgtaaag | attgcaaatt | caactgccat | aaacgctgtg | catcaaaagt | accaagagac | 960 |
| | | | | | tgggaacaga | | |
| | | | | | gtcggggttt | | |
| 10 | | | | | atccatctga | | |
| | | | | | caagcaataa | | |
| | | | | | gcagcacaat | | |
| | | | | | agaggcatta | | |
| | | | | | caaagtatta | | |
| 15 | | | | | tcacaaacat | | |
| | | | | | tatacttcgt | | |
| | aatggggaca | geteteataa | tcctgttctt | gctgccactg | gagttggact | tgatgtagca | 1560 |
| | cagagetggg | aaaaagcaat | tegecaagee | ctcatgcctg | ttactcctca | agcaagtgtt | 1620 |
| 20 | | | | | ctacaagtat | | |
| | | | | | accagatett | | |
| | gtgcttggtt | | | | caaaacaaga | | |
| | | | | | ggattgtaaa | | |
| | | | | | agctgcatgg | | |
| 25 | | | | | gaattactaa | | |
| | | | | | atattgtgca | | |
| | aagccagaaa | atgtgctgct | tgcatcagca | gagccatttc | ctcaggtgaa | actatataac | 2160 |
| | | | | | gatctgtggt | | |
| | | | | | accettccct | | |
| 30 | | | | | ttccttttaa | | |
| | | | | | caccaaatcc | | |
| | | | | | aagtgaagat | | |
| | tacagtgttg | acaaatctct | tagtcatccc | tggctacagg | actatcagac | ttggcttgac | 2520 |
| | cttagagaat | ttgaaactcg | cattggagaa | cgttacatta | cacatgaaag | tgatgatgct | 2580 |
| 35 | cgctgggaaa | tacatgcata | cacacataac | cttgtatacc | caaagcactt | cattatggct | |
| | cctaatccag | atgatatgga | agaagatcct | taa | | | 2673 |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| 4.0 | <210> 119 | | | | | | |
| 40 | <211> 2121 <212> DNA | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | <213> Homo | saprens | | | | | |
| | <300> | | | | | | |
| 45 | <302> PKC t | - 211 | | | | | |
| 1.5 | <310> NM006 | | | | | | |
| | 10207 1111001 | | | | | | |
| | <400> 119 | | | | | | |
| | atgtcqccat | ttcttcggat | tggcttgtcc | aactttgact | gcgggtcctg | ccagtcttgt | 60 |
| 50 | | | | | aagagtatgt | | |
| | aacgggcaga | tgtatatcca | gaaaaagcct | accatgtacc | caccctggga | cagcactttt | 180 |
| | gatgeceata | tcaacaaggg | aagagtcatg | cagatcattg | tgaaaggcaa | aaacgtggac | 240 |
| | | | | | agaggtgcag | | |
| | | | | | gaatgctaat | | |
| 55 | | | | | ttgagacgga | | |
| | | | | | tccaccacgt | | |
| | | | | | ctgtctgcca | | |
| | | | | | atgcagcaat | | |
| 60 | | | | | tcaatagccg | | |
| 00 | | | | | ttaaagtcta | | |
| | | | | | gactggcacg | | |
| | aayiytgatg | cargragear | gaacgtgcat | caragatgee | agacaaaggt | ggoodacctt | 0 % 0 |

| J620 | всадатсяся | cattccagcc | ασασεροσερο | ರಿಕಾರಿಕಾರಿದ್ದಾರ | grerggaesa | асадассдад | |
|--|--|--|---|--|--|---|-----------------|
| 00ST | csssgagagg csccggaagg | ataaggaat ataaggaacc | адатттерр адаттта адаттта | ссаадсдаго | dependence asgeotooge gecasaga | sacacagagg ctgtccgtca | 09 |
| 1350 1500 | gagagecee | ggraggaget ggraggaget ggraggaget | rcccacads rcccacads | aacgaggatte gtacgggtte | cradacada dadarasada ragarasasa ragarasasa | ggcctgggcc | 99 |
| 1740 1080 | даесдадарс даедседдарс | acagggacct acagggacct | gagcacgcca | acrocceasa acrocceasa | ggcagaggaa tcaactcct tggatgcgga | cacatgcaga | |
| 096 | ορορβορρο | годдягряся | ασσεροσερά | асссадсаас | 292239390 25923930 9509355955 | aagcacgtgt | 09 |
| 087 | csccadacac | гватсададт | dscrrrdscc | гааасгасяа | ttaaagacga ctcaggggct ccaagggttct | atcaaaatct | |
| 099 | ceagaacgag | cagtagacga | caagagcoto | ggagacagat ggagacagat | gcaactgct tggattctgt ttccttccga | ಶಕ್ತಿರಿತಿಕ್ಕಾರಿಗಳಿ ಪ್ರತಿಕ್ಷಿತ್ತರ | S⊅ |
| ₹80 ₹50 | яддогасадд оггсаасадд | редссавдся редссавдся редссавдся | caccccccc | csacasada | ವಿಂದ್ಯವಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸ್ತರ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಸಿಕೆ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸಿಸ | ತನಿತ್ವದೆನಿತ್ತದ್ದ ಕ್ಷತ್ತಿತ್ತದ್ದು | 07 |
| 300 240 | agaggerete gaggerete | radadctaga | tecteceaga | presentate garde | asagagacac gegagacac gegagacac | ardascadea | 0, |
| ISO | cardaracrc | ccacgacctt | araascaca | catcaccago | ggaccgaccc | csttacgggg | 35 |
| | | | | | | <310> 130 <305> EKG z | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | <3005> | 3.0 |
| | | | | | | <pre><211> 2779 <212> DANA <212> DMOH <212> <300></pre> | |
| | | | | | suəţdes | <210> 120 <211> 1779 <211> TWA <213> Homo <300> | 30 |
| SIST ST00 S000 | рдссдясядя | αλοεθεσεε | дэдээдсссс | attottaaac ccagaatatg | scagoscos scagoscos scagoscos scapiens sapiens | doscidatos <210> 120 <210> 120 <210> 120 <210> 130 <300> | |
| STOO | acctgagag accatttgac accatttgac | regradada pagradadada pagradadada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradadadada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada pagradadada pagradad pagradad pagradada pagradad pagradad pagradada pagradada pagradada pagradada pagradada | grgaagetet caceettege teceggeega gagaageeee | gaccttctg catccgccag tgacccaccg attcttaac ccagaatatg | suațdes Suapressa Sassassas Sassassas Sassassas Sas S | <pre><300> <313> Homo <317> Homo <317> Homo <317> TLA <317> TLA <310</pre> <pre><310</pre> <pre><310</pre> <pre><310</pre> <pre><310</pre> <pre><300</pre> <pr< td=""><td>52</td></pr<> | 52 |
| 3700 30∜0 7880 7880 | ccactotyty gcctttccac ttacccacgg acctgagaag caactgggag accatttgac accatttgac | agasatacaa trggtcagtc acaatccctt tcgggagat trcgggagat aagtgasatc aagtgasatc | trgotaggto gasatgotga grgaagotot caccotttgt trooggooga gagaagooo | 2002898920 201002000 201002000 20200000 20200000 20200000 20200000 20200000 202000000 202000000 | supțeus concondition condition concondition | \$300\$ \$213> Homo \$215 TMF \$210> TSO \$310> TSO | 52 |
| 700 7040 7080 7050 7800 7800 740 | asseggasta parespectat cosociotata goctificase tracococgg sociotases tracococgg cosociotas cos | outsoddood sagabgagas sagabgasood sagabgagad tooodasoo tooodood sagabgadadadadadadadadadadadadadadadadada | agasagococa producades accochtedr | tacatrotae decadades gagagascae gagagascae tacacae tacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae gacacae | \$100,051% | ### ################################## | S2 |
| 5700 5040 7050 7860 7860 7740 7680 7680 7680 | goacoacata goacatagada coerticoaga coertic | gaccacacacacacacacacacacacacacacacacaca | asagasaga percegacas asagasaga asaga asa | ###################################### | suațdes Sua | \$2100.00 \$200.00 \$210.00 \$200.00 \$210.00 \$200. | S2 |
| 3700 2040 1050 1800 1740 1760 1760 1760 1760 1730 1750 1750 | 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826263 241826 | 20060000 20060000 20060000 200600000 200600000 200600000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 20060000 200600000 200600000 200600000 2006000000 200600000 2006000000 2006000000 20060000000 2006000000000 200600000000000000 20060000000000000000000000000000000000 | oooobeefee efootboootboootboootboootboootboootbooot | obsobages gegesage gegesage obsessing obsessin | suaţdes | -\$100- -\$112- Now -\$112- Now -\$102- Now -\$10 | 52 50 T2 |
| 2700 1020 1020 1020 1020 1020 1020 1020 | pepegagaga pepegagagagagagagagagagagagagagagagagaga | adocación de | anderente de concoco d | odegeosegi podegeo | Suețdes Suețdes Suețdes Suețdes Suețdes Sueșdes Sue | 2000-050-050-050-050-050-050-050-050-050 | 52 50 112 |

MO 07/022693 bCL/Eb05/00125

```
ccagacgatg aggatgccat aaagaggatc gaccagtcag agttcgaagg ctttgagtat 1740
     atcaacccat tattgctgtc caccgaggag tcggtgtga
     <210> 121
     <211> 576
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
10
     <300>
      <302> VEGF
     <310> NM003376
     <400> 121
15
     atgaactttc tgctgtcttg ggtgcattgg agccttgcct tgctgctcta cctccaccat 60
     gccaagtggt cccaggctgc acccatggca gaaggaggag ggcagaatca tcacgaagtg 120
     gtgaagttca tggatgtcta tcagcgcagc tactgccatc caatcgagac cctggtggac 180
     atottccagg agtaccotga tgagatcgag tacatottca agcoatcotg tgtgcccctg 240
     atgogatgcg ggggctgctg caatgacgag ggcctggagt gtgtgcccac tgaggagtcc 300
20
     aacatcacca tgcagattat gcggatcaaa cctcaccaag gccagcacat aggagagatg 360
     agottoctac agcacaacaa atgtgaatgc agaccaaaga aagatagagc aagacaagaa 420
     aatcoctgtg ggccttgctc agagcggaga aagcatttgt ttgtacaaga tccgcagacg 480
     tgtaaatgtt cctgcaaaaa cacagactcg cgttgcaagg cgaggcagct tgagttaaac 540
     gaacgtactt gcagatgtga caagccgagg cggtga
25
      <210> 122
     <211> 624
     <212> DNA
30
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> VEGF B
      <310> NM003377
35
      <400> 122
      atgagecete tgeteegeeg eetgetgete geegeactee tgeagetgge eecegeeeag 60
      gcccctgtct cccagcctga tgcccctggc caccagagga aagtggtgtc atggatagat 120
      gtgtatactc gcgctacctg ccagccccgg gaggtggtgg tgcccttgac tgtggagctc 180
40
      atgggcaccg tggccaaaca gctggtgccc agctgcgtga ctgtgcagcg ctgtggtggc 240
      tgctgccctg acgatggcct ggagtgtgtg cccactgggc agcaccaagt ccggatgcag 300
      atceteatga teeggtacce gageagteag etgggggaga tgteeetgga agaacacage 360
      cagtgtgaat gcagacctaa aaaaaaggac agtgctgtga agccagacag ggctgccact 420
      ccccaccacc gtccccagcc ccgttctgtt ccgggctggg actctgcccc cggagcaccc 480
45
     tocccagetg acateaccca toccacteca geoccaggee ectotgecca egetgeacce 540
      agcaccacca gogocotgac cocoggacet googocogcog otgocgacgo ogcagettoc 600
      tccqttgcca agggcggggc ttag
50
     <210> 123
      <211> 1260
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens
55
     <300>
      <302> VEGF C
      <310> NM005429
      <400> 123
60
      abgeactige tgggettett ebetgtggeg tgttetetge tegeegetge getgeteeeg 60
      agtectegeg aggegeege egeegeege geettegagt ceggaetega ceteteggae 120
      geggageeeg aegegggega ggeeaegget tatgcaagea aagatetgga ggageagtta 180
```

```
cggtctgtgt ccaqtgtaga tgaactcatg actgtactct acccagaata ttggaaaatg 240
     tacaagtgtc agctaaggaa aggaggctgg caacataaca gagaacaggc caacctcaac 300
     tcaaggacag aagagactat aaaatttgct gcagcacatt ataatacaga gatcttgaaa 360
     agtattgata atgagtggag aaagactcaa tgcatgccac gggaggtgtg tatagatgtg 420
     gggaaggagt ttggagtcgc gacaaacacc ttctttaaac ctccatgtgt gtccgtctac 480
     agatgtgggg gttgctgcaa tagtgagggg ctgcagtgca tgaacaccag cacgagctac 540
     ctcagcaaga cgttatttga aattacagtg cctctctctc aaggeeccaa accagtaaca 600
     atcagttttg ccaatcacac ttcctgccga tgcatgtcta aactggatgt ttacagacaa 660
     gttcattcca ttattagacg ttccctgcca gcaacactac cacagtgtca ggcagcgaac 720
10
     aagacctgcc ccaccaatta catgtggaat aatcacatct gcagatgcct ggctcaggaa 780
     gaitttatgt titcctcgga tgctggagat gactcaacag atggattcca tgacatctgt 840 ggaccaaaca aggagctgga tgaagagac tgtcagtgtg tctgcagagc ggggcttcgg 900
     cctgccagct gtggacccca caaagaacta gacagaaact catgccagtg tgtctgtaaa 960
     aacaaactct tccccagcca atgtggggcc aaccgagaat ttgatgaaaa cacatgccag 1020
     tgtgtatgta aaagaacctg ccccagaaat caacccctaa atcctggaaa atgtgcctgt 1080
     gaatgtacag aaagtccaca gaaatgcttg ttaaaaggaa agaagttcca ccaccaaaca 1140
     tgcagctgtt acagacggcc atgtacgaac cgccagaagg cttgtgagcc aggattttca 1200
     tatagtgaag aagtgtgtcg ttgtgtcct tcatattgga aaagaccaca aatgagctaa 1260
20
     <210> 124
     <211> 1074
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
25
     <300>
     <302> VEGF 'D
     <310> AJ000185
30
     <400> 124
     atattcaaaa tgtacagaga gtgggtagtg gtgaatgttt tcatgatgtt gtacgtccag 60
     ctggtgcagg gctccagtaa tgaacatgga ccagtgaagc gatcatctca gtccacattg 120
     gaacgatctg aacagcagat cagggctgct tctagtttgg aggaactact tcgaattact 180
     cactotgagg actggaagct gtggagatgc aggctgaggc tcaaaagttt taccagtatg 240
35
     gactoteget cagcatecca teggtecact aggtttgegg caacttteta tgacattgaa 300
     acactaaaag ttatagatga agaatggcaa agaactcagt gcagccctag agaaacgtgc 360
     gtggaggtgg ccagtgagct ggggaagagt accaacact tottcaagcc cccttgtgtg 420
     aacgtgttcc gatgtggtgg ctgttgcaat gaagagagcc ttatctgtat gaacaccagc 480
     acctogtaca tttccaaaca gototttgag atatcagtgo ctttgacatc agtacctgaa 540
40
     ttagtgcctg ttaaagttgc caatcataca ggttgtaagt gcttgccaac agcccccgc 600
     catcoatact caattatoag aagatocato cagatocotg aagaagatog ctgttocoat 660
     tccaagaaac tctgtcctat tgacatgcta tgggatagca acaaatgtaa atgtgttttg 720
     caggaggaaa atccacttgc tggaacagaa gaccactctc atctccagga accagctctc 780
     tgtgggccac acatgatgtt tgacgaagat cgttgcgagt gtgtctgtaa aacaccatgt 840
45
     cccaaagatc taatccagca ccccaaaaac tgcagttgct ttgagtgcaa agaaagtctg 900
     gagacctgct gccagaagca caagctattt cacccagaca cctgcagctg tgaggacaga 960
     tgcccctttc ataccagacc atgtgcaagt ggcaaaacag catgtgcaaa gcattgccgc 1020
     tttccaaagg agaaaagggc tgcccagggg ccccacagcc gaaagaatcc ttga
50
     <210> 125
     <211> 1314
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
55
     < 300>
     <302> E2F
     <310> M96577
60
     <400> 125
     atggcettgg ceggggecec tgegggegge ceatgegege eggegetgga ggceetgete 60
     ggggccggcg cgctgcggct gctcgactcc tcgcagatcg tcatcatctc cgccgcgcag 120
```

```
gacgccageg eccegeegge teccaeegge eccgeggege eegeeggege eccetgegae 180
     cetgacetge tgetettege cacacegeag gegeecegge ceacacecag tgegeegegg 240
     cccgcgctcg gccgcccgcc ggtgaagcgg aggctggacc tggaaactga ccatcagtac 300
     ctggccgaga gcagtgggcc agctcggggc agaggccgcc atccaggaaa aggtgtgaaa 360
     tecceggggg agaagteacg ctatgagace teactgaate tgaccaccaa gegetteetg 420
     gagetgetga gecaetegge tgaeggtgte gtegaeetga aetgggetge egaggtgetg 480
     aaggtgcaga agcggcgcat ctatgacatc accaacgtcc ttgagggcat ccagctcatt 540
     qccaaqaaqt ccaaqaacca catccaqtqq ctqqqcaqcc acaccacaqt qqqcqtcqqc 600
     ggacggettq aggggttgac ccaggacete cgacagetge aggaqagega geageagetq 660
10
    gaccacctga tgaatatctg tactacgcaq ctgcgcctgc tctccgagga cactgacagc 720
     cagogoctgg cctacgtgac gtgtcaggac cttcgtagca ttgcagaccc tgcagagcag 780
     atggttatgg tgatcaaagc ccctcctgag acccagctcc aagccgtgga ctcttcggag 840
     aactttcaga tctcccttaa gagcaaacaa ggcccgatcg atgttttcct gtgccctgag 900
     gagaccqtaq gtqqqatcaq ccctqqqaaq accccatccc aqqaqqtcac ttctqaqqaq 960
     gagaacaggg ccactgactc tgccaccata gtgtcaccac caccatcatc tccccctca 1020
     teceteacea cagateceag ecagteteta eteageetgg ageaagaace getgttgtee 1080
     cggatgggca geetgeggge tecegtggae gaggaeegee tgteeeeget ggtggeggee 1140
     gactegetee tggagcatgt gegggaggae tteteeggee teeteeetga ggagtteate 1200
     agoettteee caccecacga ggccctegac taccactteg gcctcgagga gggcgagggc 1260
20
   atcagagacc tettegactg tgactttggg gaccteaccc ccctggattt ctga
     <210> 126
     <211> 166
25
     <212> DNA
     <213> Human papillomavirus
     <300>
     <302> EBER-1
30
     <310> Jo2078
     <400> 126
     ggacctacgc tgccctagag gttttgctag ggaggagacg tgtgtggctg tagccacccg 60
     tecogggtae aagteeeggg tggtgaggae ggtgtetgtg gttgtettee cagaetetge 120
35
     tttctgccgt cttcgqtcaa gtaccagctg gtqgtccgca tgtttt
                                                                       166
     <210> 127
     <211> 172
40
     <212> DNA
     <213> Hepatitis C virus
     <300>
     <302> EBER-2
45
     <310> J02078
     <400> 127
     ggacageegt tgccctagtg gttteggaca cacegecaac geteagtgeg gtgetaeega 60
     cocgaggica agtoccgggg gaggagaaga gaggottocc gootagagca titigcaagto 120
50
     aggatictct aatcoctctq qqaqaaqqqt attcgqcttq tccgctattt tt
     <210> 128
     <211> 651
    <212> DNA
     <213> Hepatitis C virus
     <300>
     <302> NS2
60
     <310> AJ238799
     <400> 128
```

<310> AJ238799

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

```
atggaccggg agatggcagc atcgtgcgga ggcgcggttt tcgtaggtct gatactcttg 60
     accttgtcac cgcactataa gctgttcctc gctaggctca tatggtggtt acaatatttt 120
     atcaccaggg ccgaggcaca cttgcaagtg tggatcccc ccctcaacgt tcggggggc 180
     egegatgeeg teatectect caegtgegeg atceaccag agetaatett taccateace 240
   aaaatettge tegecataet eggteeacte atggtgetee aggetggtat aaccaaagtg 300
     cogtacttog tgogogoaca ogggotoatt ogtgoatgoa tgotqgtqog qaaqgttgot 360
     gggggtcatt atgtccaaat ggctctcatg aagttggccg cactgacagg tacgtacgtt 420
     tatgaccatc tcaccccact gegggactgg gcccaegegg gcctaegaga ccttgeggtg 480
     geagttgage cogtogtott ctotgatatg gagaccaagg ttatcacctg gggggcagac 540
   accgcgcgt gtggggacat catcttgggc ctgcccgtct ccgcccgcag ggggagggag 600
     atacatctgg gaccggcaga cagccttgaa gggcaggggt ggcgactcct c
     <210> 129
15
     <211> 161
     <212> DNA
     <213> Hepatitis C virus
     <300>
20
     <302> NS4A
     <310> AJ238799
     <400> 129
     gcacctgggt gctggtaggc ggagtcctag cagctctggc cgcgtattgc ctgacaacaq 60
25
     gcagcgtggt cattgtgggc aggatcatct tgtccggaaa gccggccatc attcccgaca 120
     gggaagteet ttacegggag ttegatgaga tggaagagtg c
     <210> 130
30
     <211> 783
     <212> DNA
     <213> Hepatitis C virus
     <300>
35
     <302> NS4B
     <310> AJ238799
     <400> 130
     gcctcacacc tcccttacat cgaacaggga atgcagctcg ccgaacaatt caaacagaag 60
40
     gcaatcgggt tgctgcaaac agccaccaag caagcggagg ctgctgctcc cgtggtggaa 120
     tccaagtggc ggaccctcga agccttctgg gcgaagcata tgtggaattt catcagcggg 180
     atacaatatt tagcaggett gtccactctg cctggcaacc ccgcgatagc atcactqatg 240
     gcattcacag cototatcac cagooogoto accacocaac atacoctoot gtttaacato 300
     ctggggggat gggtggccgc ccaactigct cctcccagcg ctgcttctgc tttcgtaggc 360
     geoggeateg etggagegge tgttggeage ataggeettg ggaaggtget tgtggatatt 420
     ttggcaggtt atggagcagg ggtggcagge gegetegtgg cetttaaggt catgagegge 480
     gagatgeest ceacegagga estagttaae stacteestg statestets costqqeges 540
     ctagtcgtcg gggtcgtgtg cgcagcqata ctgcgtcggc acgtgggccc aggggaggqq 600
     getgtgeagt ggatgaaccg getgatageg ttegettege ggggtaacca egtetecece 660
50
     acquactatq tqcctqaqaq cqacqctqca qcacqtqtca ctcaqatcct ctctaqtctt 720
     accatcactc agetqctgaa gaggettcac cagtqqatca acqagqactg ctccacqcca 780
     tgc
                                                                       783
55
     <210> 131
     <211> 1341
     <212> DNA
     <213> Hepatitis C virus
60
     <300>
     <302> NS5A
```

| 1380 1380 1380 | cacctgtga acaacttgaa tgacctacct ctcccaggt | tgtatgcgcc tagctcagga ttgagccact tccatagtta | cocctgggg sacttcec fgttectce fgttectce fgttectce | ctggctaggc tcatttcttc ctacggggcc tggccttagc | cagtcaattc tcctgatgat attgtcagat aacgactcca | agacacacto gcaaggatga aaagccctag cagatcattc | 09 |
|--------------------------|--|--|--|--|---|---|----|
| TT#0 T080 T050 | agacgacctt ggccttcacg atacgacttg tggcaaaagg | togtatgogg ogagoctacg coasacoaga acgatgoato | racecdatgo daggaccac paggaccac racedacac racedacac racedacac racedacac racedacac racedacac racedacac racedacac racedacac raceda raceda | gotocaggac gggacceat tgccccccc ctccatgtg | gagotgoga gtgatagogo ctagatacto catoatgotco | geggeetgee gregttatet gaggetatga gagetgataa | 99 |
| 720 720 720 660 | cgcatatgac gtcaatctac agagcgctt ccggtgccgc | ceatgggcte ggtcgctcac gcgctacgg | tacggattec sagasatec caggccataa gggcagaect sataccetea | студавания одтовостува сувание сувани сувание сувание сувание сувани сувание сувани сува сувани сувани сува сувани сувани сувани сувани сувани сува сува сувани сувани сува сува сувани сува сува сува сува сува сува сува сува | rggrgaarge trgactcaac acttggccc gcccctgac | gregagtree accegetgtr caatgttgtg tacategggg | 09 |
| 240 480 450 360 | ocacatocgo catcatggca togcottato bgtggtcto | aggeegttaa ttgaeaceae geaageeage ceetttaega | ctatccagca gagacaccaa aaggaggcc gagaaatgg | сарсадачас саячана саяча са сояча со | 9990888999 2098025905 20092 20 | 2222222 22222233 22222233 22222233 222222 | 9₽ |
| 540 180 150 | ссатусска возадесста заредения | acaacttggt ttgacagact aggegtecac | атсасдссать собрасото ведерения ведерения сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасото сособрасо сособрасото сособрасо сособрасоо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособрасо сособра сособрасо сособра сособрасо сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособра сособр сособра сособр сособр сособрособр сособр сос | geggeagaag geggeagaag gereette | argeactes gegeageet aceeggaeet | ctgcccatca acatctcgca gacgaccact | 0₺ |
| | | | | | 664 | <300> <3010> AJ236 <310> AJ236 | 32 |
| | | | | 91 | ritis C viri | <210> 132 <211> 1772 <212> DNA <213> Hepat | 30 |
| T500 | cccccccad | ccrccatgcc | 999205995 9992052905 999205 | atecgaeget tetecagegae | ರಿಂದಿರಾಧವಾಡಿದ | дадаядссад гссаясаяса | 52 |
| T080 T050 300 | cgttccggcg agtggtacac gaagaggacg | gggaagtatc ccatatgggc acgtccctcc ctccacggag | acceptagade cogetagace cogatace cogatace cogatace cogetaga cocogatace cogetaga coget | ccaagcgaag gaaattccct gaaagccct | tegageege ggaggteeag caetgttaga tgeegeetge | ttggactett gagateetge tacaaceete gggtgtecat | 50 |
| 720 720 660 600 | agtgctcact gctggccagg ttccttgaag tccctcctg | consecution consec | деодорбое додачае додачае деосдачае деосодачае деосодачае | gctcccatgc ccacattacg cagctcatca tgactccccg | tragateses ccasccote cctccttggc ctacccgtcs | caatacctgg tccatgctca ggatctccc gcaacatgca | ST |
| 480 420 360 | 9 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 6 | ccactgacaa ccactgacaa atgctgagga | daggaggtes acaggcatga bagcaggteg pagcaggtes | саестасу совота соe ов овота совота совота совота совота совота совота совота совotа совота совота совота совота совота совота совота совота совото совота совота совота совота совота совота совота совота совото совота совота совото совото совото совото совото совото совото совото совото о осо овото о осо ов со ов осо ов совото о осо овоото о осо о осо о осо о осо о осо о ос о ос о о ос о о ос о | casattatto tgggggattt ttccggcccc | ccdcddcdcadd freedddddcac | 0Т |
| 740 780 750 | cccatgtcaa cccatgtcaa ctcatgtcaa | teccettett aaaccacetg tegtgggee | teggatatgca trgccgggag ggcatcatgc tccatgagga agagcataca | ನಿತತತತತಂಡಿದ್ದ ನಿಂದಿನಿದಿದರಿತಂ ಎಂದಿನಿದಿದರಿತ | agtccaagct agggagtctg ccggacatgt | acctggctcc cgtgggtaca gcacagatca | 9 |

\$262 ACT/EP02/00152 PA/02/00152 PA/02/0015

<511> 1835 <SIO> I33 ZLLT длядадары домготыгог могососияс од rateseages tytoregigs cogaecoege tytoredig gytostat cotactitot 1740 deracedede agrigative atoeagetag thegrafata gitaeagegg gggeta 1680 tgtggcaagt acctottcaa ctggggaagta aggaccaagc tcaaactcac tccaatcccg 1620 gagarcada cosassarar coacacreda creccarcoc sadadadasa adoracosor TPPA S6/#8 ECT/EE07/00127 £69550/70 O.M.

```
ercresseds scerecidar sacadosada descrasadar decaderaca rardesaces een
 coccddfacff cacddacaac togtococto oggocgtaco geagacatto caggtoggoco 600
new coordinate coloredada anotareda fallagareta coloreda activação de contrata de contrata
sesdesdada asacciscic icccccsada coarciccis cirassada icricadada 470
 dereddaeer resereddre aegaddeard cegardrear reeggradeg eggegddag aen
 ತಂರ್ರಂತಿಗೆಂತಿನ ರಗತಿನಿಂತಕಾರಿಂದ ರಾಂಧಾರಿಕಾರಿಯ ಪರಿಷಾರ್ಥ ತಂದ್ರವಿರಾರಿಯ ತರ್ವಾಗಿ ತಾರ್ಯಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಾರ್ಥ ತಿಂದ್ರವಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಗಳ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಕ್ಷ ನಿರಿಸಿ ನಿರದ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಿಸಿ ನಿರದ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಿಸಿ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಿಸಿ ನಿರದ ನಿರದ ನಿರದ ನಿರದ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರ್ಣಕ್ಷ ನಿರಿಸಿ ನಿರದ ನಿರದ ನಿರಿಸಿ ನಿರಿಸ
caasgaccat tgccggccca aagggcccaa tcacccaaat gtacaccaat gtggaccagg 240
 высстрест дасамсста десяжения темперация и десемперация и десемперация дво
 розоводоса адвозадача свадроднай адавадрося чарадророс воодочного тур
     odecipros adecipros caacagaege gaggeoraci iggergeare areacipge 60
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             SET <000>
```

suardes owon < srz> 99 ANG <SIS> <SII> 855 <570 T34 09 сягдсягдго ддогдясогд дяддгодгся од Z68T адсрадава сарровая видартноги сомомомом гостом востоя достоя дост rapadand refeatacy etamageeta egetyeacy geaacyee etgetyta 1800 tagoatacoa ggotacggtg tgogocaggg ctoaggotoc acctocatog tgggaccaa 1740 асатадаюдо ссатьтось соссадаета адеаддеадд адасаасть состасотуд 1680 SĐ адграссодг срассяддяе сягогадаядг горадаядая сагогргася адесровое техо darscarder escaccade dedecace areaderado adoreses secencias, adocceeded estateedst techedete tgtgegsgtg etatgaegeg ggetget 1500 адсаядасяй дяссадсяда адсядаясь доястрясяя дереденор соядаяно тебо secedarent esceptidad sedared ideosessas ededdines ederedesde Tarn OF grandsore sardsredse adeserses dedecades desaledse cresdored TATA csactagogg agacgicati grogiagosa oggacgotot aatgacggg titacoggog Ilabu rgrocggoot eggacteaat gotgtageat attacogggg cottgatgta toogteatac 1200 ರಿಡಿದಿದಿದೆಕರಿದಿಂತ ಅಂಭರರ್ಥದ ಭಿನ್ನಂತ ಅರಾಜಕಿತಿಕಾಗಿದೆ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗಳ ನಿರ್ದರ್ಭಿಸಿ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರಿಗೆ ಪ್ರಕ್ಷಿಣಿಕರರಿಗೆ ಪ್ರಕ parceadase tagasaate coetitiata geaageeat coecategag accateaage 1080 98 cceccdcrec dccrccddde roddroecd rdccecercc sescercded deddrodcr TOSO raddosrodd cscsacrona ascossacad sdscacad sacadasco accadana ggggcgccta tgacatcata atatgtgatg agtgccactc aactgacdg accactator 900 ರಡಿನಿಕ್ಕೆದಿಂದರ ರತ್ಯರಾರವಿಗಳಿದ ಕಂಡಾರಂಗಿತ್ತದೆ ನಿರ್ವಹಿಸಿದ್ದಾಗಿ ಕ್ಷಾಣಿಕ್ಕಾರಿ ಕ್ಷಾಣಿಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಾಣಿಕ್ಕಾರ ಕ್ಷಣಿಕ್ಕಾರ ಕ್ಷ ататдтства ддсясятддт атсдассста асатсядаас судудтаяду ассатсасся 780 3.0 0960608108 098866081 0168601600 0816111086 616606886 0611666686 97

агувадаада сасваастід дагьстсась ідсатталь тосадстдог соваттьват 60

TET <000>>

<005>

₱9669W <0TE> <302> stmn cell factor

09

0.7

SI

ΩТ

<310> AJ238799

<513> Hebattta C virus

<305> NS3 <3005>

<ZIZ> DNW

```
cctctcgtca aaactgaagg gatctgcagg aatcgtgtga ctaataatgt aaaagacgtc 120
     actaaattgg tggcaaatct tccaaaagac tacatgataa ccctcaaata tgtccccggg 180
     atggatgttt tgccaagtca ttgttggata agcgagatgg tagtacaatt gtcagacagc 240
     ttgactgatc ttctggacaa gttttcaaat atttctgaag gcttgagtaa ttattccatc 300
     atagacaaac ttgtgaatat agtcgatgac cttgtggagt gcgtcaaaga aaactcatct 360
     aaggatetaa aaaaateatt caagageeca gaaceeagge tetttaetee tgaagaatte 420
     tttagaattt ttaatagatc cattgatgcc ttcaaggact ttgtagtggc atctgaaact 480
     agtgattgtg tggtttcttc aacattaagt cctgagaaag attccagagt cagtgtcaca 540
     aaaccattta tgttaccccc tgttgcagcc agctccctta ggaatgacag cagtagcagt 600
10
     aataggaagg ccaaaaatcc ccctggagac tccagcctac actgggcagc catggcattg 660
     ccagcattgt tttctcttat aattggcttt gcttttggag ccttatactg gaagaagaga 720
     cagccaagtc ttacaagggc agttgaaaat atacaaatta atgaagagga taatgagata 780
     agtatgttgc aagagaaaga gagagagttt caagaagtgt aa
15
     <210> 135
     <211> 483
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
20
     <300>
     <302> TGFalpha
     <310> AF123238
25
     <400> 135
     atggtcccct cggctggaca gctcgccctg ttcgctctgg gtattgtgtt ggctgcgtgc 60
     caggeettgg agaacageae gteecegetg agtgcagace egecegtgge tgcagcagtg 120
     gtgtcccatt ttaatgactg cccagattcc cacactcagt tctgcttcca tggaacctgc 180
     aggttttttgg tgcaggagga caagccagca tgtgtctgcc attctgggta cgttggtgca 240
30
     egetgtgage atgeggacet cetggeegtg gtggetgeca gecagaagaa geaggeeate 300
     accepting tegingetic categoryce etgetyte ttateateae atgigigety 360
     atacactget gecaggiceg aaaacactgt gagtggtgee gggeeeteat etgeeggeac 420
     gagaagecca gegeeeteet gaagggaaga acegettget gecaeteaga aacagtggte 480
                                                                        483
     tga
35
     <210> 136
     <211> 1071
     <212> DNA
40
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> GD3 synthase
     <310> NM003034
45
     <400> 136
     atgagecect gegggeggge eeggegacaa aegtecagag gggecatgge tgtaetggeg 60
     tggaagttcc cgcggacccg gctgcccatg ggagccagtg ccctctgtgt cgtggtcctc 120
     tgttggetet acatetteec egtetaeegg etgeecaaeg agaaagagat egtgeagggg 180
50
     gtgctgcaac agggcacggc gtggaggagg aaccagaccg cggccagagc gttcaggaaa 240
     caaatggaag actgetgega ecetgeecat etetttgeta tgaetaaaat gaatteecet 300
     atggggaaga gcatgtggta tgacggggag tttttatact cattcaccat tgacaattca 360
     acttactete tetteccaca ggeaacecca ttecagetge cattgaagaa atgegeggtg 420
     gtgggaaatg gtgggattet gaagaagagt ggetgtggee gteaaataga tgaagcaaat 480
55
     tttgtcatgc gatgcaatct ccctcctttg tcaagtgaat acactaagga tgttggatcc 540
     aaaagtcagt tagtgacage taatcccage ataattcgge aaaggtttca gaacettetg 600
     tggtccagaa agacatttgt ggacaacatg aaaatctata accacagtta catctacatg 660
     cetgeetttt etatgaagae aggaacagag ceatetttga gggtttatta tacactgtca 720
     gatgttggtg ccaatcaaac agtgctgttt gccaacccca actttctgcg tagcattgga 780
60
     aagitetgga aaagtagagg aatecatgee aagegeetgt ceacaggact tittetggtg 840
     agegeagete tgggtetetg tgaagaggtg gecatetatg gettetggee ettetetgtg 900
     aatatgcatg agcagcccat cagccaccac tactatgaca acgtcttacc cttttctggc 960
```

```
$6/98
FC1/EE07/00127
                                                                     £69$$0/70 OM
```

ĐΦ/.

```
<511> 744
                                                            <5IO> I3A
             ядвягдсядс гддясссягд гдяядягясс гоясгосядс соясгрося д
nzordiccy raccodyddy yrriciocyy ciorddryic ricyryyyyr oddracy Tozor
```

<3005> <SI3> Howo asprena

<305> EGET# OI

<SIS> DNW

< 000 T31 SITFOOWN <OTE>

cotgaatgca agittaaaga atotgittit gaaaattati atgtaatota otoatooatg 480 deguggreg targeted derugages ggreecet accescas actions of 20 totacactot totacotcat accadiggga otacgigtig tigocatcoa gggagigaaa 360 0.7 ractactigc anatgoacco cgatggagot ctcgatggaa coasggatga cagcactaat 300 Fracadada sagatocaca gotoaaggt atagtacoa ggttatatig caggeaggg 240 васддовасс тддтддагат сттотосвая дтдосдовтот тоддостова даадодовадд 180 radaycodac carcraccya cydaydacaa yacyacccy acyyaycca caadarcrac TSO ತ್ತದಿನಿಂದರಿಂದಿನ ರರ್ಚಾರನಿಂದಕ ರವಿನಂಗಾರಿತ್ತರ ರನಿಂತಕಿತ್ತರ ನಿರುತ್ತದೆಂದರು ನಿರುತ್ತರಾಗಿ

дговасавда дтавдасаво атад ಂದರಿನೆದಿದ್ದಿದೇ ರವಿರಂತಾರ್ವಿಕ ತಾರ್ವಿರಾವರಿಗೆ ನಂದಿಗಾಗುವರಿಗೆ ಕಾರ್ವಿಕಾವರಿತ ಕನ್ನಂತಾತರಂತ ಸ್ವರ ್ವಡಿಡಿತಾರ್ಡ್ಗಡಿ ರಂತ್ಕರ್ಡಿತಂದರಿ ತಡಿತಾರಂತ್ಕರ್ಧ ಗ್ರದಿಂತ್ಕಡಿತ್ತದೆ ಗ್ರದಿಡಿಡಿಡಿತಾತರ ಡಿದ್ದಿಂದಂಡಿತಾರಿ eeo 97 догатдаяад ддаасададт авадаавасс авассадсад стсатттест асссаадсса 600 геделовано высыданать седенавного седентере дагения вы под бата

<3T0 > NC00T805 <305> dsd (HIA) <300E> 32

<513> HRIUGU TIMURUOGGITCTGUCA ATERS

ttagacaaga tagaggaaga gcaaaacaaa agtaagaaaa aagcacagca agcagct 360 acadeagcae coctotattg tgtgcatcaa aggatagaga taaaagacac caaggaagct 300 ordddydydd rydgycogro corrogdyd ddyrogdydd gycrrydgro gregrygr N40 crederoder rederderer recredeced resdererer cederadered redecerer TRD readdcoag gggaagaa aaabaabaa reaacata ragtatggga aagcaggag IZO atgggtgcga gagcgtcagt attaagcggg ggagaattag atcgatggga aaaaattcgg 60 <4007>

рагаваесте тавдачена усаядеться саудандата аваетьдувь усаядаваес 960 воситество всягавания водносная даноссттва данастатов запосодетс 900 аттратия дагудатаат сстудуатта затававтая тазуальны тауссстасс 840 адтассеть аддасават аддатддатд асватавье сасстатос адтаддадая 780 ನಿರ್ದೇಶಕ್ಷಣೆ ರಕ್ಷರಾತ್ರವು ಚಾರತ್ಯ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ trasasgada coatosatga ggaagotgoa gaatgggata gagtgoatoo agtgoatgoa 660 09 coscasgati tasacaccat gorazacaca gradgagasa atcaagcago cargosaata eur dedeeddor roedocoede edraereco erarrined cerresas eddedocece ned caatggtac atcaggcat atcacctaga actitaaatg catgggtasa agtagtagaa 480 dacacaggac acagoaatca ggtcagocaa aattacocta tagtgcagaa catccagggg 420

agagititigg otgaagcaat gagccaagta acaaattoag otaccataat gatgcagaga 1140 dersearrd sadasardar dacadeardr caddaadrad daddaccedd cearsaddea 1080 practice assetges congatify assets tasascatt gasageatt gagacageg 1020

acadocadaa arigoagggo cooraggaaa aagggorgur ggaaargigg aaaggaagga 1260 ddcaatttta ggaaccaag aaagattgtt aagtgtttoa attgtggcaa agaagggcac 1200

ΩĐ

<SIS> DNY <511> T203 <ST0> T38

30

87/95

```
gagagettea ggtetggggt agagacaaca actececete agaageagga geegatagae 1440
     aaggaactgt atcetttaac tteecteagg teactetttg geaacgacce etegteacaa 1500
     <210> 139
     <211> 1101
     <212> DNA
     <213> Human immunodeficiency virus
10
     <300×
     <302> TARBP2
     <310> NM004178
15
     <400> 139
     atgagtgaag aggagcaagg ctccggcact accacggct gcgggctgcc tagtatagag 60
     caaatgetgg cegecaacce aggeaagace cegateagee ttetgeagga gtatgggace 120
     agaataggga agacgcctgt gtacgacctt ctcaaagccg agggccaagc ccaccagcct 180
     aatttcacct tccgggtcac cgttggcgac accagctgca ctggtcaggg ccccagcaag 240
     aaggcagcca agcacaaggc agctgaggtg gccctcaaac acctcaaagg ggggagcatg 300
     ctggagccgg ccctggagga cagcagttct ttttctcccc tagactcttc actgcctgag 360
     gacatteegg tttttactge tgeageaget getaceceag tteeatetgt agteetaace 420
     aggagecece ceatggaact geagececet gtetececte ageagtetga gtgcaacccc 480
     gtiggtgete tgeaggaget ggtggtgeag aaaggetgge ggttgeegga gtacacagtg 540
25
     acccaggagt ctgggccagc ccaccgcaaa gaattcacca tgacctgtcg agtggagcgt 600
     ttcattgaga ttgggagtgg cacttccaaa aaattggcaa agcggaatgc ggcggccaaa 660
     atgctgcttc gagtgcacac ggtgcctctg gatgcccggg atggcaatga ggtggagcct 720
     gatgatgacc acttetecat tggtgtgggc tteegeetgg atggtetteg aaaceggggc 780
     ccaggttgca cctgggattc tctacgaaat tcagtaggag agaagatcct gtccctccgc 840
30
     agttgetece tgggetecet gggtgecetg ggecetgeet getgeegtgt ceteagtgag 900
     ctctctgagg agcaggcctt tcacgtcagc tacctggata ttgaggagct gagcctgagt 960
     ggactetgec agtgcetggt ggaactgtec acceagegg ccaetgtgtg teatggetet 1020
     gcaaccacca gggaggcagc ccgtggtgag gctgcccgcc gtgccctgca gtacctcaag 1080
     atcatggcag gcagcaagtg a
35
     <210> 140
     <211> 219
     <212> DNA
40
     <213> Human immunodeficiency virus
     <300>
     <302> TAT (HIV)
     <310> U44023
45
     <400> 140
     atggagecag tagatectag cetagagece tggaageate caggaagtea geetaagaet 60
     gettgtacca ettgetattg taaagagtgt tgetteatt gecaagtttg tttcataaca 120
     aaaggettag geateteeta tggcaggaag aageggagac agegacgaag aacteetcaa 180
50
     ggtcatcaga ctaatcaagt ttctctatca aagcagtaa
     <210> 141
     <211> 22
55
     <212> RNA
     <213> Künstliche Seguenz
     <220>
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: Sense-Strang
60
            (R1A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz
```

| | <400> 141 ccaucucgaa aagaaguuaa ga | 22 |
|----|---|----|
| 5 | <210> 142 <211> 24 <212> RNA <213> Kinstliche Sequenz | |
| 10 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R1B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist | |
| 15 | <400> 142 ucuuaacuuc uuuucgagau gggu | 24 |
| 20 | <210> 143 <211> 22 <212> RWA <213> RWnstliche Sequenz | |
| 25 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R2A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1- Sequenz ist | |
| 30 | <400> 143 uauagguucc aggcuugcug ua | 22 |
| 35 | <210> 144 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 40 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R3A) einer dsRNA, die homolog zur Sequenz des MDR 1-Gens ist | |
| 45 | <400> 144 ccagagaagg ccgcaccugc au | 22 |
| 50 | <210> 145 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 55 | <pre><220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (R3B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist</pre> | |
| | <400> 145 augcagguge ggceuucucu ggcu | 24 |
| 60 | <210> 146 <211> 21 | |

<212> RNA <213> Künstliche Sequenz <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (R4A) einer dsRNA, die homolog zur MDR-1-Sequenz <400> 146 10 ccaucucgaa aagaaguuaa g 21 <210> 147 <211> 21 15 <212> RNA <213> Künstliche Seguenz <223> Beschreibung der künstlichen Seguenz: 20 antisense-Strang (R4B) einer dsRNA, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist <400> 147 uaacuucuuu ucgagauggg u 21 25 <210> 148 <211> 22 <212> RNA 30 <213> Künstliche Seguenz <223> Beschreibung der künstlichen Seguenz: sense-Strang (S1A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw. 35 GFP-Sequenz ist <400> 148 ccacaugaag cagcacgacu uc 22 40 <210> 149 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Seguenz 45 <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S1B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist 50 <400> 149 gaagucquqc uqcuucaugu gg 22 55 <210> 150 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:

antisense-Strang (S7A) einer dsRNA, die homolog

| | zur YFF- bzw. GFP-Sequenz ist | |
|----|--|----|
| 5 | <400> 150 ccacaugaag cagcacgacu u | 21 |
| 10 | <210> 151 <211> 21 <212> RNA <213> KRhstliche Sequenz | |
| 15 | <220> <220> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S7B) einer dsRNR, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist | |
| | <400> 151 gucgugcugc uucauguggu c | 21 |
| 20 | <210> 152 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 25 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (RZB) einer dsRNB, die komplementär zur MDR-1-Sequenz ist | |
| 30 | <400> 152 uacagcaagc cuggaaccua uagc | 24 |
| 35 | <210> 153 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 40 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (KLA) einer dsRWA, die homolog zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist | |
| 45 | <400> 153 acaggaugag gaucguuucg ca | 22 |
| 50 | <210> 154 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 55 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (KIB) einer dsRNA, die komplementär zur 5`-UTR der Neomycin-Sequenz ist | |
| 60 | <400> 154 ugcgaaacga uccucauccu gu | 22 |

<210> 155 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Seguenz 5 <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K3A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist <400> 155 gaugaggauc guuucgcaug a 21 15 <210> 156 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz 20 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K3B) einer dsRNA, die komplementär zur 5 -UTR der Neomycin-Sequenz ist 25 <400> 156 augegaaacg auccucauce u 21 <210> 157 <211> 24 30 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz 35 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (K2A) einer dsRNA, die homolog zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist <400> 157 40 acaggaugag gaucguuucg caug 24 <210> 158 <211> 24 45 <212> RNA <213> Künstliche Seguenz <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (K2B) einer dsRNA, die 50 komplementär zur 5'-UTR der Neomycin-Sequenz ist <400> 158 ugegaaacga uccucauccu gucu 24 55 <210> 159 <211> 24 <212> RNA 60 <213> Künstliche Sequenz

<220>

<223> Beschreibung der künstlichen Seguenz: antisense-Strang (S4B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP-bzw. GFP-Sequenz ist <400> 159 24 gaagueguge ugeuucaugu gguc <210> 160 10 <211> 24 <212> RNA <213> Künstliche Seguenz <220> 15 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (PKC1 A) einer dsRNA, die homolog zur Proteinkinase C-Sequenz ist <400> 160 20 24 cuucuccgcc ucacaccgcu gcaa <210> 161 <211> 22 25 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: 30 antisense-Strang (PKC2 B) einer dsRNA, die komplementar zur Proteinkinase C-Sequenz ist <400> 161 22 gcagcggugu gaggcggaga ag 35 <210> 162 <211> 21 <212> RNA 40 <213> Künstliche Sequenz <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S12B) einer dsRNA, die 45 komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist <400> 162 aagucqugcu gcuucauquq q 21 50 <210> 163 <211> 23 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz 55 <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (S11B) einer dsRNA, die komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist 60

23

<400> 163

aaquegugeu geuucaugug gue

93/95

```
<210> 164
     <211> 20
     <212> RNA
     <213> Künstliche Sequenz
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
10
           (S13A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
           GFP-Sequenz ist
     <400> 164
                                                                        20
     ccacaugaag cagcacgacu
15
     <210> 165
     <211> 22
     <212> RNA
20
     <213> Künstliche Seguenz
     <220>
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
           antisense-Strang (S13B) einer dsRNA, die
25
           komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
     <400> 165
                                                                        22
     agucgugcug cuucaugugg uc
3.0
     <210> 166
     <211> 20
     <212> RNA
     <213> Künstliche Seguenz
35
     <220>
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz:
           antisense-Strang (S14B) einer dsRNA, die
           komplementär zur YFP- bzw. GFP-Sequenz ist
40
     <400> 166
     agucgugcug cuucaugugg
                                                                        20
45
     <210> 167
     <211> 24
     <212> RNA
     <213> Künstliche Sequenz
50
     <220>
     <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang
            (S4A) einer dsRNA, die homolog zur YFP- bzw.
           GFP-Sequenz ist
55
     <400> 167
     ccacaugaag cagcacgacu ucuu
                                                                        24
     <210> 168
60
     <211> 21
     <212> RNA
     <213> Künstliche Sequenz
```

94/95

| 5 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-7A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist | |
|----|--|----|
| | <400> 168 aacaccgcag caugucaaga u | 21 |
| 10 | | |
| | <210> 169 <211> 21 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 15 | <pre><220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (ES-7B) einer dsRNA, die komplementär zur humanen EGPR-Sequenz iet</pre> | |
| 20 | <400> 169 cuugacaugc ugcgguguuu u | 21 |
| 25 | <210> 170 <211> 22 <112> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 30 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-8A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist | |
| 35 | <400> 170 aaguuaaaau uccogucgcu au | 22 |
| 40 | <210> 171 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 45 | <220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: antisense-Strang (ES-SB) einer deRNA, die komplementär zur humanen EGFR-Sequenz ist | |
| 50 | <400> 171 ugauagegac gggaauuuua ac | 22 |
| 55 | <210> 172 <211> 22 <212> RNA <213> Künstliche Sequenz | |
| 60 | <pre><220> <223> Beschreibung der künstlichen Sequenz: sense-Strang (ES-2A) einer dsRNA, die homolog zur humanen EGFR-Sequenz ist</pre> | |

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 95/95

24

uugggacagc uuggaucaca cuuu

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 18. Juli 2002 (18.07.2002)

PCT

Deutsch

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 02/055693 A3

| (51) Internationale Patentklassifikation | 7: C12N 15/11, | [DE/DE]; Universit |
|--|-----------------------|----------------------|
| A61K 31/713, C12N 15/88, A61P 35 | 5/00 | LIMMER, Steph: |
| | | 95447 Bayreuth (D |
| (21) Internationales Aktenzeichen: | PCT/EP02/00152 | sitätsstrasse 30, 95 |
| | | Philipp [DE/DE]; U |
| (22) Internationales Anmeldedatum: | | (DE). |
| 9. Janu | ıar 2002 (09.01.2002) | |
| | | |

[DEDDE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). LIMMER, Stephan [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). ROST, Sylvia [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE). HADWIGER, Philipp [DE/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).

- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (74) Auwalt: GASSNER, Wolfgang. N\u00e4gelsbachstrasse 49a, 91052 Erlangen (DE).

- (26) Veröffentlichungssprache:
- (30) Angaben zur Priorität: 101 00 586.5 9. Januar 2001 (09.01.2001) DE 101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE 101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE
 - 101 55 280.7 26. Oktober 2001 (26.10.2001) DE 101 58 411.3 29. November 2001 (29.11.2001) DE 101 60 151.4 7. Dezember 2001 (07.12.2001) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): RIBOPHARMA AG [DF/DE]; Universitätsstrasse 30, 95447 Bayreuth (DE).
- (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US); KREUTZER, Roland
- (81) Bestimmungsstaaten (national): Al, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, RG, RB, YB, ZC, AC, FC, NC, OC, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, DJ, TL, NI, SI, PI, KT, KG, RF, RK, KZ, LC, LK, LR, LS, LL, LU, M, MA, DM, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TI, TIM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, TI, LU, MC, NL, PT, SE, TR),

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR INHIBITING THE EXPRESSION OF A TARGET GENE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HEMMUNG DER EXPRESSION EINES ZIELGENS



693 A3

(57) Abstract: The invention relates to a method for inhibiting the expression of a larget gene in a cell, comprising the following speciments of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (ast) of the target gene. The dsRNA I has a dual-stranded structure formed by a maximum of 49 successive nucleotide pairs. One strand (ast) of the dual-stranded structure is complementary to the sense strand of the target gene. The dsRNA has an overhang on the end (E1) of dsRNA I formed by 1 - 4 nucleotides.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Sehrlite: Einführen mindestens einer doppelstängigen Ribnoukleinsäure (dsRNA 1) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge, wohei die dsRNA 1 eine doppelsträngige aus füchstenst 49 aufeinanderfolgen Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementiär zum Sinn-Strang des Zielgens ist, und wobei die dsRNA am einen Ende (E1) der dsRNA 1 einen aus 1 ble 4 Nukeotiden gehöldeten überhang aufweist.

WO 02/055693 A3

ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 17. Juli 2003

OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Application No PCT/FP 02/00152

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C12N15/11 A61K A61K31/713 C12N15/88 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical search terms used)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| х | WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document | 1-240 |
| Y | WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ; JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12 February 1998 (1998-02-12) the whole document | 1-240 |
| Y | WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW () 1 July 1999 (1999—07—01) the whole document | 1-240 |
| Υ | WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KTRSY MARGARET L (US); MEDIC) 3 August 2000 (2000-08-03) the whole document | 1-240 |
| | an / mare | |

| X | Further documents are listed in the continuation of box C | X | Palent family members are listed in annex |
|---|---|---|---|
|---|---|---|---|

Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document reterring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"&" document member of the same patent family Date of the actual completion of the international search Date of mailing of the international search report

7 January 2003 27/01/2003

Name and mailing address of the tSA

European Palent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL ~ 2280 HV Rijswijk Tel. (+31~70) 340~2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31~70) 340~3016

Armandola, E

Authorized officer

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cled to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone.

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is corribined with one or more other such docu-ments, such combination being obvious to a person skilled in the art.

PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No γ ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: 1-240 Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 1, 31 March 2000 (2000-03-31), pages 25-33, XP002208683 ISSN: 0092-8674 the whole document γ BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a 1-240 template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, vol. 101, no. 3, 28 April 2000 (2000-04-28), pages 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 figure 1 Υ UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE 20-30. OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC 60-70 PRINCIPLE" 99-109 CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL 140-150. SOCIETY. EASTON, US, 180-190 vol. 90, no. 4, 1 June 1990 (1990-06-01), pages 543-584, XP000141412 219-229 ISSN: 0009-2665 the whole document γ PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: 1-240 "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, vol. 6. November 2000 (2000-11), pages 1077-187, XP002226361 the whole document Y.P AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" 1-240 SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE.. US. vol. 293, no. 5531. 3 August 2001 (2001-08-03), pages 811-813. XP002183122 ISSN: 0036-8075 the whole document -/--

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheat) (July 1992)

PCT/EP 02/00152

C.(Continuation) DCCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No. Y.P ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference 1 - 240is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS, NEW YORK, US, vol. 15, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 the whole document WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR : HYBRIDON A INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20 January 1994 (1994-01-20)

In ation on patent family members

PCT/EP 02/00152

| Patent document cited in search report | | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|------------------|--|--|--|
| WO 0044895 | A | 03-08-2000 | DE AT AU WO DE DE EP EP | 19956568 A1 222953 T 3271300 A 0044895 A1 10080167 D2 50000414 D1 1144623 A1 1214945 A2 | 17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002 |
| WO 9805770 | Α | 12-02-1998 | DE WO EP | 19631919 A1 9805770 A2 0918853 A2 | 12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999 |
| WO 9932619 | A | 01-07-1999 | AU AU CA EP JP WO | 743798 B2 1938099 A 2311999 A1 1042462 A1 2002516062 T 9932619 A1 | 07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999 |
| WO 0044914 | A | 03-08-2000 | AU EP WO US | 2634800 A 1147204 A1 0044914 A1 2002114784 A1 | 18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002 |
| WO 9401550 | A | 20-01-1994 | AT AU CA CZ DE EP FI HU JP NO NZ PL WO | 171210 T 4770093 A 2139319 A1 9403332 A3 69321122 D1 0649467 A1 946201 A 8501928 T 945020 A 255028 A 307025 A1 9401550 A1 | 15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 26-04-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994 |

Internationes Aktenzeichen PCT/EP 02/00152

| | A61K31/713 | |
|--|------------|--|
| | | |
| | | |

C12N15/88 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentkiassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprütstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Becherche konsultierte elektronische Datenbank (Name: der Datenbank und extl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, MEDLINE, BIOSÍS, EMBASE, CHEM ABS Data, SEQUENCE SEARCH

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie® | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht konnmenden Teile | Betr, Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| Х | WO 00 44895 A (KREUTZER ROLAND ;LIMMER STEPHAN (DE)) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument | 1-240 |
| Y | WO 98 05770 A (ROTHBARTH KARSTEN ; JOSWIG GABY (DE); WERNER DIETER (DE); SCHUBERT) 12. Februar 1998 (1998-02-12) das ganze Dokument —— | 1-240 |
| Y | WO 99 32619 A (CARNEGIE INST OF WASHINGTON ;MONTGOMERY MARY K (US); FIRE ANDREW () 1. Juli 1999 (1999-07-01) das ganze Dokument | 1-240 |
| Y | WO 00 44914 A (FARRELL MICHAEL J ;LI YIN XIONG (US); KIRRY MARGAMET L (US); MEDIC) 3. August 2000 (2000-08-03) das ganze Dokument | 1-240 |
| 1 | -/ | |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Becondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ;

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

- Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

- X Siehe Anhang Patentfamille
- T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht koffidiert, sondern unz zum Verständnis des der Erfindung zugrundellegenden Prinzips oder der ihr zugrundellegender Theorie angegeben ist
- - Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

7. Januar 2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Hijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni, Fax: (+31-70) 340-3016

27/01/2003

Bevollmächtigter Bediensteter

Armandola, E

Internation es Aktenzelchen
PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Telle Betr. Anspruch Nr. ZAMORE PHILLIP D ET AL: "RNAi: 1-240 γ Double-stranded RNA directs the ATP-dependent cleavage of mRNA at 21 to 23 nucleotide intervals" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 1, 31. März 2000 (2000-03-31), Seiten 25-33, XP002208683 TSSN: 0092-8674 das ganze Dokument 1-240 BASS BRENDA L: "Double-stranded RNA as a template for gene silencing" CELL, CELL PRESS, CAMBRIDGE, NA, US, Bd. 101, Nr. 3, 28. April 2000 (2000-04-28), Seiten 235-238, XP002194756 ISSN: 0092-8674 Abbildung 1 20-30. γ UHLMANN E ET AL: "ANTISENSE 60-70, OLIGONUCLEOTIDES: A NEW THERAPEUTIC 99-109 PRINCIPLE" CHEMICAL REVIEWS, AMERICAN CHEMICAL 140-150. 180-190 SOCIETY, EASTON, US. Bd. 90, Nr. 4, 1. Júni 1990 (1990-06-01), Seiten 543-584, XP000141412 219-229 ISSN: 0009-2665 das ganze Dokument PARRISH S., FLEENOR J., ET AL.: "Functional Anatomy of a dsRNA trigger: 1-240 differential requirement for the two trigger strands in RNA interference." MOL. CELL, Bd. 6, November 2000 (2000-11). Seiten 1077-187, XP002226361 das ganze Dokument 1 - 240Y.P AMBROS VICTOR: "Dicing up RNAs" SCIENCE, AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE., US, Bd. 293, Nr. 5531, 3. August 2001 (2001-08-03), Seiten 811-813, XP002183122 ISSN: 0036-8075 das ganze Dokument -/--

PCT/EP 02/00152

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweil erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Ansoruch Nr. Y,P ELBASHIR SAYDA M ET AL: "RNA interference 1-240 is mediated by 21- and 22-nucleotide RNAs" GENES AND DEVELOPMENT, COLD SPRING HARBOR LABORATORY PRESS. NEW YORK, US. Bd. 15, Nr. 2, 15. Januar 2001 (2001-01-15), Seiten 188-200, XP002204651 ISSN: 0890-9369 das ganze Dokument WO 94 01550 A (AGRAWAL SUDHIR ; HYBRIDON Α INC (US); TANG JIN YAN (US)) 20. Januar 1994 (1994-01-20)

Formplatt PCT/ISA/210 (Fortsetzung von Blatt 2) (Juli 1992)

Angaben zu Veröffentlichungen zur seiben Patentfamilie gehören

PCT/EP 02/00152

| Im Recherche angeführtes Pater | | Datum der Veröffentlichung | | Mitglied(er) der Patentfamilie | | Datum der Veröffentlichung |
|-----------------------------------|-------|-------------------------------|--|---|---|--|
| WO 00448 | 95 A | 03-08-2000 | DE AT AU WO DE DE EP EP | 19956568 A 222953 T 3271300 A 0044895 A 10080167 D 50000414 D 1144623 A 1214945 A | 1 11 02 01 | 17-08-2000 15-09-2002 18-08-2000 03-08-2000 28-02-2002 02-10-2002 17-10-2001 19-06-2002 |
| WO 98057 | 70 A | 12-02-1998 | DE WO EP | 19631919 A 9805770 A 0918853 A | 12 | 12-02-1998 12-02-1998 02-06-1999 |
| WO 99326 | 19 A | 01-07-1999 | AU CA EP JP WO | 743798 B 1938099 A 2311999 A 1042462 A 2002516062 T 9932619 A | λ λ1 λ1 Γ | 07-02-2002 12-07-1999 01-07-1999 11-10-2000 04-06-2002 01-07-1999 |
| WO 00449 | 914 A | 03-08-2000 | AU EP WO US | 2634800 A 1147204 A 0044914 A 2002114784 A | A1 A1 | 18-08-2000 24-10-2001 03-08-2000 22-08-2002 |
| WO 94015 | S50 A | 20-01-1994 | ATAU CA CZ DE EP FI HU JP NO NZ PL WO | 171210 T 4770093 A 2139319 A 9403332 A 69321122 E 0649467 A 69981 8501928 T 945020 A 255028 A 307025 A 9401550 A | A A1 A3 D1 A1 A A A A A A | 15-10-1998 31-01-1994 20-01-1994 12-07-1995 22-10-1998 30-12-1995 30-12-1994 28-09-1995 05-03-1996 28-02-1995 24-03-1997 02-05-1995 20-01-1994 |

30

PCT/EP02/00152 WO 02/055693 66

- 98. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 99. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 10 100. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 15 101: Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet ist. 2.0
 - 102. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
 - 103. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol) - und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
 - 104. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

105. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.

- 5 106. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 107. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei 10 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; Nacetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

108. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

- 109. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 110. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 111. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei 30 die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

- 112. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
- 113. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 114. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
 - 115. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
 - 116. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

1.5

- 117. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 25 118. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.
- 119. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei 30 die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
 - 120. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.

121. Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle umfassend die folgenden Schritte:

5

- Einführen mindestens einer doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

- und wobei die dsRNA zumindest an einem Ende (E1, E2) der dsRNA I einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.
- 20 122. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.
 - 123. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.
 - 124. Verfahren nach Anspruch 3, wobei das glatte Ende (E1,
 - E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.
- 30 125. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

15

2.0

30

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 70

- 126. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest eine entsprechend der dsRNA I nach einem der vorhergehenden Ansprüche ausgebildete weitere doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, 5 wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei ein weiterer Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.
 - 127. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweis 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
 - 128. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
 - 129. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 25 130. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
 - 131. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Ge-

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 71

ne von Proteinasen sowie Apoptose- und Zellzyklusregulierenden Molekülen.

- 132. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen das MDR1-Gens ist.
- 133. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnse-10 quenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SO141 - 173 verwendet wird.
 - 134. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.

15

- 135. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- 136. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
- 137. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus ein humanpa-25 thogenes Virus oder Viroid ist.
 - 138. Verfahren nach Anspruch 16, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 30 139. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.

140. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA I/II modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.

5

141. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.

10

142. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird

143. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.

20

144. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol) - und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.

25

145. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.

146. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.

- 147. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 5 148. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; Nacetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psorale
 - 149. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1,
- E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-15 Gruppen gebildet wird.
 - 150. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1,
 - E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.
 - 151. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 25 152. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
 - 153. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.

- 154. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 5 155. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
- 10 156. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 157. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.
- 158. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm 20 Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.
- 159. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
 - 160. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.

161. Verwendung einer die doppelsträngigen Ribonukleinsäure (dsRNA I) zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle.

20

PCT/EP02/00152 WO 02/055693 75

wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist, und wobei ein Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,

und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

162. Verwendung nach Anspruch 41, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (asl) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ssl) aufweist.

163. Verwendung nach Anspruch 41 oder 42, wobei die dsRNA I 15 an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

164. Verwendung nach Anspruch 43, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (as1) enthält.

165. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 44, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

25 166. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 45, wobei zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 41 bis 45 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II) in die Zelle eingeführt wird, wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen 30 Strangs (asl) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Sinn-Strangs des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

- 167. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.
 - 168. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 47, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
 - 169. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 48, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.

1.0

25

de Molekülen.

- 15 170. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 49, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
- 171. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 50, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen, Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulieren-
 - 172. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 51, wobei das Zielgen das MRD1-Gens ist.
- 30 173. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 52, wobei als dsRNA I/II eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 - 173 verwendet wird.

- 174. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 53, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 5 175. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 54, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimiert wird.
- 176. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 55, wobei das 10 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
 - 177. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 15 178. Verwendung nach Anspruch 56, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

25

- 179. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 58, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind.
- 180. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 59, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert wird, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 181. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 60, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht wird.
- 182. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 61, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwir-

PCT/EP02/00152

kungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet wird.

- 183. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 62, wobei die 5 chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
 - 184. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 63, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol) und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
- 185. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 64, wobei die 15 chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet wird.
 - 186. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 65, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet wird.
 - 187. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 66, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet wird.
- 188. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 67, wobei zur
 25 Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der
 folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle
 Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethyl)-amin; N-acetyl-N'(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.
- 30 189. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 68, wobei die chemische Verknüpfung durch in der N\u00e4he der Enden (E1, E2) des doppelstr\u00e4ngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet wird.

190. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 69, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt wird.

- 5 191. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 70, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen wird.
- 192. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 71, wobei die dsRNA I/II an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben wird/werden.
- 15 193. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 72, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
 - 194. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 73, wobei das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
 - 195. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 74, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kap-
- 25 sidartigen Gebildes gewandt ist.

20

- 196. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 75, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I/II zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
- 197. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 76, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

198. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 77, wobei die dsRNA I/II in einer Menge von höchstens 5 mg je Kilogramm Körpergewicht pro Tag einem Säugetier, vorzugsweise einem Menschen, verabreicht wird.

5

- 199. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 78, wobei die dsRNA I/II zur Applikation in eine Pufferlösung aufgenommen ist
- 200. Verwendung nach einem der Ansprüche 41 bis 79, wobei die dsRNA I/II oral oder mittels Injektion oder Infusion intravenös, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreicht wird.
- 201. Medikament zur Hemmung der Expression eines Zielgens in einer Zelle enthaltend eine doppelsträngige Ribonukleinsäure (dsRNA I) in einer zur Hemmung der Expression des Zielgens ausreichenden Menge,
- 20 wobei die dsRNA I eine doppelsträngige aus höchstens 49 aufeinander folgenden Nukleotidpaaren gebildete Struktur aufweist,
- und wobei ein Strang (asl) oder zumindest ein Abschnitt des 25 einen Strangs (asl) der doppelsträngigen Struktur komplementär zum Zielgen ist,
 - und wobei die dsRNA I zumindest am einen Ende (E1, E2) einen aus 1 bis 4 Nukleotiden gebildeten Überhang aufweist.

30.

202. Medikament nach Anspruch 81, wobei die dsRNA I den Überhang am 3'-Ende des einen Strangs (as1) und/oder am 3'-Ende des anderen Strangs (ss1) aufweist.

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

203. Medikament nach Anspruch 81 oder 82, wobei die dsRNA I an einem Ende (E1, E2) glatt ausgebildet ist.

204. Medikament nach Anspruch 83, wobei das glatte Ende (E1, E2) das 5'-Ende des einen Strangs (asl)enthält.

205. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 84, wobei der Überhang aus 1 bis 4 Nukleotiden, vorzugsweise 1 oder 2 Nukleotiden, gebildet ist.

10

15

206. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 85, enthaltend zumindest eine weitere entsprechend der dsRNA I nach einem der Ansprüche 81 bis 85 ausgebildete doppelsträngige Ribonukleinesäure (dsRNA II), wobei der eine Strang (as1) oder zumindest ein Abschnitt des einen Strangs (as1) der dsRNA I komplementär zu einem ersten Bereich (B1) des Zielgens ist, und wobei der weitere Strang (as2) oder zumindest ein Abschnitt des weiteren Strangs (as2) der dsRNA II komplementär zu einem zweiten Bereich (B2) des Zielgens ist.

20

207. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 86, wobei die dsRNA I und/oder die dsRNA II eine Länge von weniger als 25, vorzugsweise 19 bis 23, aufeinander folgenden Nukleotidpaaren aufweist/en.

- 208. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 87, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) abschnittsweise überlappen oder aneinander grenzen.
- 209. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 88, wobei das Zielgen eine der Sequenzen SQ001 bis SQ140 aufweist.
 - 210. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 89, wobei das Zielgen aus der folgenden Gruppe ausgewählt ist: Onkogen,

Cytokin-Gen, Id-Protein-Gen, Priongen, Gene von Angiogenese induzierenden Molekülen, von Adhäsions-Molekülen und von Zelloberflächenrezeptoren, Gene von Proteinen, die an metastasierenden und/oder invasiven Prozessen beteiligt sind, Gene von Proteinasen sowie von Apoptose- und Zellzyklusregulierende Molekülen.

- 211. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 90, wobei das Zielgen das MRD1-Gen ist.
- 212. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 91, wobei als dsRNA eine der Sequenzen SQ141 -173 bzw. ein aus zwei jeweils zusammengehörenden Antisinn- (as1/2) und Sinnsequenzen (ss1/2) kombiniertes dsRNA-Konstrukt der Sequenzen SQ141 -173 verwendet wird. 15
 - 213. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 92, wobei die Expression nach dem Prinzip der RNA-Interferenz gehemmt wird.
- 20 214. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 93, wobei das Zielgen in pathogenen Organismen, vorzugsweise in Plasmodien, exprimierbar ist.
- 215. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 94, wobei das 25 Zielgen Bestandteil eines Virus oder Viroids ist.
 - 216. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus ein humanpathogenes Virus oder Viroid ist.
- 30 217. Medikament nach Anspruch 95, wobei das Virus oder Viroid ein tier- oder pflanzenpathogenes Virus oder Viroid ist.

- 218. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 97, wobei ungepaarte Nukleotide durch Nukleosidthiophosphate substituiert sind
- 5 219. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 98, wobei zumindest ein Ende (E1, E2) der dsRNA modifiziert ist, um einem Abbau in der Zelle oder einer Dissoziation in die Einzelstränge entgegenzuwirken.
- 220. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 99, wobei der durch die komplementären Nukleotidpaare bewirkte Zusammenhalt der doppelsträngigen Struktur durch mindestens eine chemische Verknüpfung erhöht ist.
- 221. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 100, wobei die chemische Verknüpfung durch eine kovalente oder ionische Bindung, eine Wasserstoffbrückenbindung, hydrophobe Wechselwirkungen, vorzugsweise van-der-Waals- oder Stapelungswechselwirkungen, oder durch Metall-Ionenkoordination gebildet
 20 ist.
 - 222. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 101, wobei die chemische Verknüpfung in der Nähe des einen Endes (E1, E2) gebildet ist.
 - 223. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 102, wobei die chemische Verknüpfung mittels einer oder mehrerer Verbindungsgruppen gebildet wird, wobei die Verbindungsgruppen vorzugsweise Poly-(oxyphosphinicooxy-1,3-propandiol)- und/oder Oligoethylenglycol-Ketten sind.
 - 224. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 103, wobei die chemische Verknüpfung durch anstelle von Nukleotiden benutzte verzweigte Nukleotidanaloga gebildet ist.

- 225. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 104, wobei die chemische Verknüpfung durch Purinanaloga gebildet ist.
- 5 226. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 105, wobei die chemische Verknüpfung durch Azabenzoleinheiten gebildet ist.
- 227. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 106, wobei 1.0 zur Herstellung der chemischen Verknüpfung mindestens eine der folgenden Gruppen benutzt wird: Methylenblau; bifunktionelle Gruppen, vorzugsweise Bis-(2-chlorethvl)-amin; Nacetyl-N'-(p-glyoxyl-benzoyl)-cystamin; 4-Thiouracil; Psoralen.

15

228. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 107, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) des doppelsträngigen Bereichs angebrachte Thiophosphoryl-Gruppen gebildet ist.

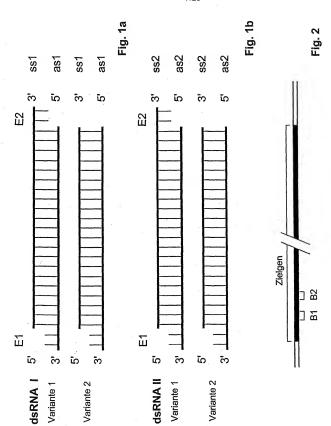
- 229. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 108, wobei die chemische Verknüpfung durch in der Nähe der Enden (E1, E2) befindliche Tripelhelix-Bindungen hergestellt ist.
- 25 230. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 109, wobei die dsRNA I/II in micellare Strukturen, vorteilhafterweise in Liposomen, eingeschlossen ist.
- 231. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 110, wobei die dsRNA I an mindestens ein von einem Virus stammendes, davon abgeleitetes oder ein synthetisch hergestelltes virales Hüllprotein gebunden, damit assoziiert oder davon umgeben ist/sind.

- 232. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 111, wobei das Hüllprotein vom Polyomavirus abgeleitet ist.
- 233. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 112, wobei 5 das Hüllprotein das Virus-Protein 1 (VP1) und/oder das Virus-Protein 2 (VP2) des Polyomavirus enthält.
- 234. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 113, wobei bei Bildung eines Kapsids oder kapsidartigen Gebildes aus dem 10 Hüllprotein die eine Seite zum Inneren des Kapsids oder kapsidartigen Gebildes gewandt ist.
 - 235. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 114, wobei der eine Strang (as1, as2) der dsRNA I zum primären oder prozessierten RNA-Transkript des Zielgens komplementär ist.
 - 236. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 115, wobei die Zelle eine Vertebratenzelle oder eine menschliche Zelle ist.

20

- 237. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 116, wobei der erste (B1) und der zweite Bereich (B2) voneinander beabstandet sind.
- 25 238. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 117, wobei die dsRNA in einer Menge von höchstens 5 mg pro Verabreichungseinheit enthalten ist.
 - 239. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 118, wobei die dsRNA in eine Pufferlösung aufgenommen ist.
 - 240. Medikament nach einem der Ansprüche 81 bis 119, wobei die dsRNA oral oder mittels Injektion oder Infusion intrave-

 ${\tt n\"os}$, intratumoral, inhalativ, intraperitoneal verabreichbar ist.



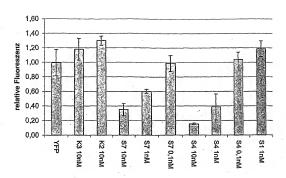


Fig. 3

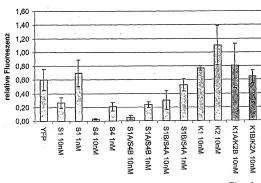


Fig. 4



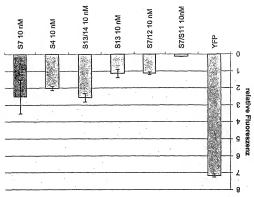
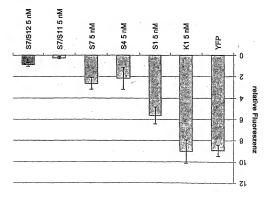


Fig. 5



3/50.

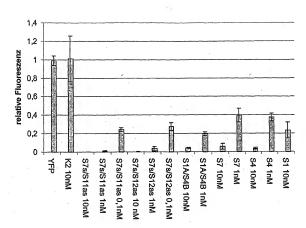


Fig. 7

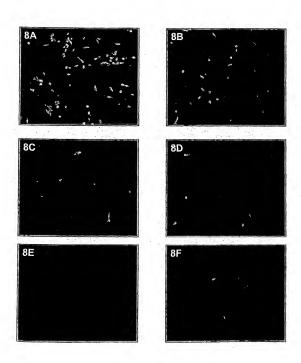


Fig. 8

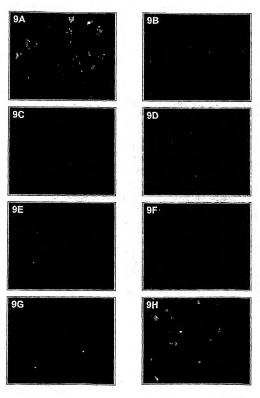


Fig. 9

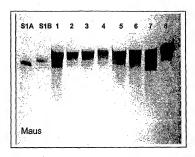


Fig. 10

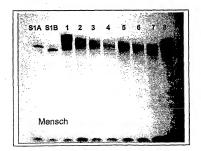


Fig. 11



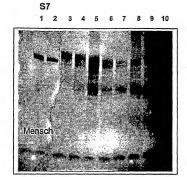


Fig. 12

Fig. 13

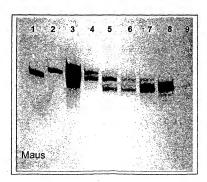


Fig. 14

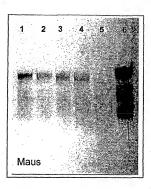


Fig. 15

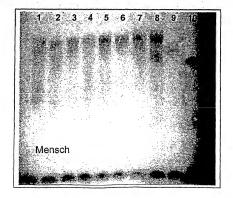


Fig. 16

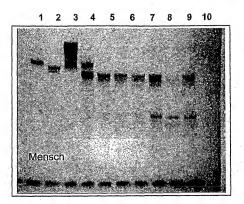


Fig. 17

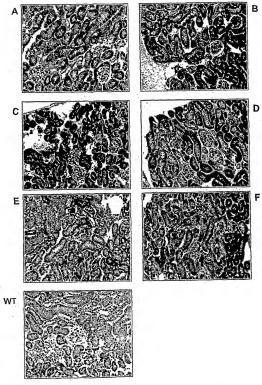
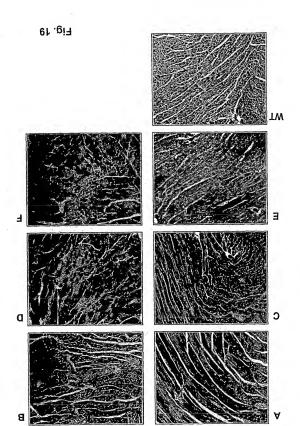
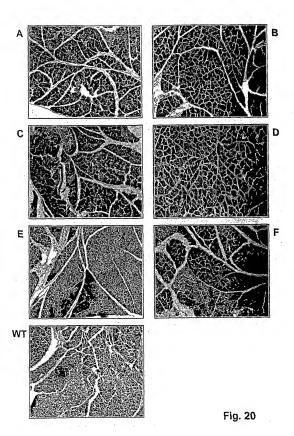


Fig. 18



15/50



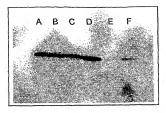


Fig. 21

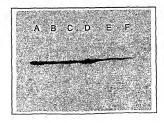


Fig. 22

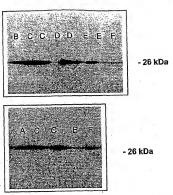


Fig. 23

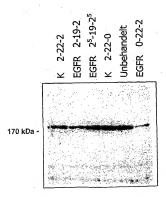
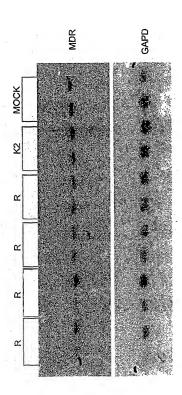
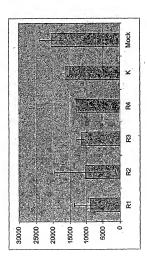


Fig. 24

16/20

∹ig. 25a





18/20

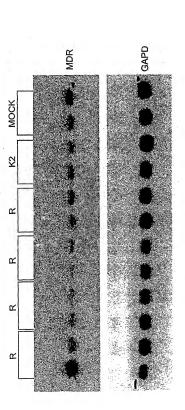
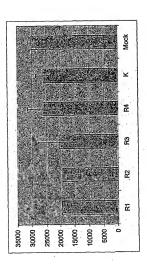
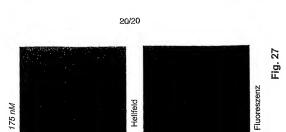
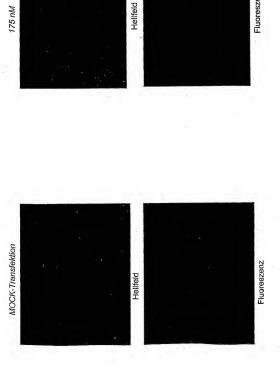


Fig. 26a



19/20





SEQUENZPROTOKOLL <110> Ribopharma AG <120> Verfahren zur Hemmung der Expression eines Zielgens <130> 10 <140> <141> <160> 142 15 <170> PatentIn Ver. 2.1 <210> 1 <211> 2955 <212> DNA 20 <213> Homo sapiens <300> <302> Eph Al <310> NMO0532 25 <300> <302> ephrin Al <310> NM00532 30 <400> 1 atggagegge getggeecet ggggetaggg etggtgetge tgetetgege eeegetgeec 60 ccgggggcgc gcgccaagga agttactctg atggacacaa gcaaggcaca gggagagctg 120 ggctggctgc tggatcccc aaaagatggg tggagtgaac agcaacagat actgaatggg 180 acaccetet acatgtacca ggactgeeca atgcaaggac gcagagacac tgaccactgg 240 35 cttcgctcca attqqatcta ccqcqqqqaq qaqgcttccc qcqtccacgt ggagctqcaq 300 ttcaccgtgc gggactgcaa gagtttccct gggggagccg ggcctctggg ctgcaaggag 360 accttcaacc ttctgtacat ggagagtgac caggatgtgg gcattcagct ccgacggccc 420 ttgttccaga aggtaaccac ggtggctgca gaccagagct tcaccattcg agaccttgcg 480 tetggeteeg tgaagetgaa tgtggagege tgetetetgg geegeetgae cegeegtgge 540 40 ctctacctcg ctttccacaa cccqqqtqcc tqtgtqqccc tgqtgtctqt ccgggtcttc 600 taccagogot gtootgagac cotgaatggo ttggcccaat toccagacac totgcotggo 660 cccgctgggt tggtggaagt ggcgggcacc tgcttgcccc acgcgcgggc cagccccagg 720 ccctcaggtg caccccgcat gcactgcagc cctgatggcg agtggctggt gcctgtagga 780 eggtgecact gtgageetgg ctatgaggaa ggtggeagtg gegaageatg tgttgeetge 840 45 cctagcggct cctaccggat ggacatggac acaccccatt gtctcacgtg cccccagcag 900 agcactgctg agtctgaggg ggccaccatc tgtacctgtg agagcggcca ttacagaget 960 cccggggagg gcccccaggt ggcatgcaca ggtcccccct cggccccccg aaacctgagc 1020 ttctctgcct cagggactca gctctccctg cgttgggaac ccccagcaga tacgggggga 1080 cgccaggatg tcagatacag tgtgaggtgt tcccagtgtc agggcacagc acaggacggg 1140 50 gggecctgcc agecctgtgg ggtgggegtg cacttetege egggggeeeg ggegeteacc 1200 acacetgeag tgeatgteaa tggeettgaa cettatgeea actacacett taatgtggaa 1260 geccaaaatg gagtgteagg getgggeage tetggecatg ceageacete agteageate 1320 agcatggggc atgcagagtc actgtcaggc ctgtctctga gactggtgaa gaaagaaccg 1380 aggcaactaq agctqacctq qqcqqqqtcc cqqccccqaa qccctqqqqc qaacctqacc 1440 55 tatgagctgc acqtqctqaa ccaqqatqaa qaacggtacc agatqqttct aqaacccaqg 1500 gtcttgctga cagagetgca gcctgacacc acatacatcg tcagagtccg aatgctgacc 1560 ccactgggtc ctggcccttt ctcccctgat catgagtttc ggaccagccc accagtgtcc 1620 aggggeetga etggaggaga gattgtagee gteatetttg ggetgetget tggtgeagee 1680 ttgctgcttq qqattctcqt tttccqqtcc aqqaqaqccc aqcqqcaqaq qcaqcaqaqq 1740

cacgtgaccg cgccaccgat gtggatcgag aggacaagct gtgctgaagc cttatgtggt 1800 acctccaggc atacgaggac cctgcacagg gagccttgga cttaccccgg aggctggtct 1860 aattttectt cccqcaagct tgatccagcg tgqctgatcg tqqacactgt catacqacaa 1920

| 0261 | 6pp6135353 | 066noon#00 | วายดีดียด้ายา | ссссасаса | nees es and | cccccdaaga | |
|--|--|--|--|--|---|--|----------------|
| | | | | сссадавадая | | | |
| 008T | ceddeddasd | reacceaceg | астадоббалб | асгаася адя | 266222252 | aaraaarcc | 09 |
| 0⊅LT | caraacrarc | даградова | ввоббадаев | аддарсрадс | гарссссадая | ffccsdscac | |
| 089T | аарасясаяя | ссаасявсяя | 88cc988888 | ರ್ನಿಕ್ಕಿಂತರಿಗಳಿಗೆ | racedacecr | сгаарссява | |
| | | | | creedrasec | | | |
| | | | | adreacttac | | | |
| | | | | crcdcrradc | | | 22 |
| | | | | csccapagaga | | | |
| | | | | cggactgacc | | | |
| 1350 | 636362433663 | B604060604 | 9999eec9c9 | dcccdadtct | 6019019006 | 6061008016 | |
| 0021 | oferenoin | acadadadadadada | 206666666 | cccccaggsc | 2262266226 | 2612696616 | 09 |
| | | | | сдессеясяс | | | 0 = |
| | | | | адзядасьсь | | | |
| | | | | сградаврас | | | |
| | | | | aasraccrac | | | |
| | | | | гаасаяадаа | | | SĐ |
| | | | | tgtggaccat | | | |
| | | | | cffcccfgag | | | |
| | | | | αστοτοτος | | | |
| | | | | aaaaccacc | | | |
| | | | | caccgccagc | | | 0 D |
| | | | | садсяссяяс | | | |
| | | | | rddcdccedc | | | |
| | | | | adordeda ceecardera | | | |
| | | | | eddarddec | | | |
| | | | | actgctggac | | | 3.5 |
| | | | | caccccacca | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | 8888897c88 | | | |
| | | | | adaddercad adadderac | | assar racac | ٥٤ |
| | | | | | | | 30 |
| | | | | | ನೀತನಿನಿಂದನಿನಿಂ | assar racac | 30 |
| | | | | | асядассаас 3088 | dssdrtgcgc <€00> 2 | 30 |
| | | | | | асядассаас 3088 | dsadrigogo <400> 2 <310> XW002 | 30 |
| | | | | | 1088 п. А. | @ssdrtgcgc <400> 2 <300> 2 <300> ephri <300> | 30 |
| | | | | | 1088 п. А. | desdrigge | |
| | | | | | 1088 п. А. | <pre>deadttggg <400> 2 <300> 200> <300> 200> <300> 200></pre> | |
| | | | | | 1088 п. А. | description | |
| | | | | | 1088 п. А. | <pre>deadttggg <400> 2 <300> 200> <300> 200> <300> 200></pre> | SZ |
| | | | | | 1088 п. А. | description | |
| 09 | | | | | aspiens | 3045/2900 2 4000 2 4000 2 4000 2 4000 2 4000 2 4000 2 4000 2 400000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 40000 2 | SZ |
| 99 | 9 аасар | асоддодда | <u>Seboororb</u> | oñe6Gôe66 | acrga sapiens n A2 n. A2 n. A2 | <pre><pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre></pre><pre><pre></pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre> | SZ |
| 90 256 250 550 | эддсардсэд сэ д гэгрсэд | 6444041e06 | Saececede | \$ | acedaccac v ys sobjeus sebjeus padasscac | 3893rp3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3 | SZ |
| 90 95 95 95 95 95 95 95 95 95 95 95 95 95 | ಕಡಿನಂಡಿಧವಿತ ಕಡಿನಂಡಿಕ ಕ್ಷಮ್ಮ ಪ್ರಕ್ಷಣಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣಕ್ಷಣಕ್ಷಣಕ್ಷ | \$00\$30\$ | ರ್ವಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿ | \$ | Segooggeoggeoggeoggeoggeoggeoggeoggeogge | 2300 X 3000 C 2500 C 25 | S 2 |
| 90 95 95 95 95 95 95 95 95 | eadcapacad safestcoad cecespacecoepo | \$00\$30\$p\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$6\$\$ | 26862020 26862020 267676766 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 26862020 268620 2 | 29900000000000000000000000000000000000 | acadacada Tu ys Tu ys Septes Septes Septes Septess Sep | 3093Apc3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c3c | SZ |
| 90 9562 0762 0782 0782 0942 | ಕಡಿನಂಡಿಧವಿನ ಕಡಿನಂಡಿನವಿತ ರತ್ತುಕ್ಕಾರಂಥ ರ್ವಾಶಕ್ಕಾರಂಥ ಕ್ರಾರಾಕ್ಷಕ್ಕಾರಕ್ಕ | 611101100 611101100 611101100 611101100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61110100 61100 611100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61100 61 | ರಿವಿಶರಕಾರವಿತ ಪ್ರತಿಭಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರತಿಭಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರತಿಭಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರಣೆ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರಕ್ಷಣೆ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ ಪ | 688cc6888 688ccc6888 988ccc688 98886 988 | aceccesage septens s septens septens septens s septens s s s s | 300 | S 2 |
| 09 2540 2540 2880 2880 2880 2880 2880 2000 2000 | ### ################################## | 60-68-68-68-68-68-68-68-68-68-68-68-68-68- | ದಿಶಿಕರಾಲಂಡಿತ ಪ್ರಕ್ಷಣವಾಗಿ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪಿ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ | 29900000000000000000000000000000000000 | acedacced codacced codacced associació codacced associació coseced codacced codacced codacced codacced codacced codacced | 2000 2 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 3 | S 2 |
| 90 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 | eaglesteed | 5111011200 511100 | Agreecega de caccadardo caccadardo caccadardo cacacado caco propio propio presidente de cacacada de ca | 688cc68888 686cc6889 6876cc6889 6876cc6889 6876c6899 6876c68999 6876c68999 | acedaccada con control | daedricăcă <100 > 3 castrola <200 > 5 castrola <200 > 6 castrola <200 castrola castrola castrola daerceada daercea | S 2 |
| 90 2540 2540 2520 2520 2520 2520 2520 252 | agacapacae sea paragraphic sea paragra | 50-56-50-56 61110-11*0-56 61 | 268620808666666666666666666666666666666 | 2880-08388 | acedaccada serial y y y solution y y solution y solutio | \$ deadrigate \$ 400.5 Z | S 2 |
| 90 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 | 660676068e 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 6807787680 | 6111011e06 0e616e660 0e616e661 60e661e066 6006660 600660 60060 600660 600660 600600 | 20000000000000000000000000000000000000 | 686503686 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 6865036349 686503650349 6865036349 | acedaccas sueprices sueprices sueprices sueprices calcipations calcipations superices super | 28982,62636 4700.5 Z 4500.5 Z | 52 50 72 |
| 90 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 | 6606p6068e 6804q8q68e 6804q8q68e 680468e | 5111011206 611101206 626106656 6066106666 6066106666 60666666 606666666 606666666666 | 569650996666666666666666666666666666666 | 66600061000 | acedacoada suapress suapress suapress suapress perce | \$ deadright | 52 50 72 |
| 90 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 | 660460608 6004609090909090909090909090909090909090 | 611011206 611011 | | 588653886 6855055122 6855055122 6855055122 6855055122 6855051 | acedacoada Tu ys Tu ys Sabjestosc sabjestosc cabcadacos prodicest sabjestoscos sabjestos sab | daeafreñadac 4000 > 2 4000 > 2 40 | 52 50 72 |
| 90 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 | 660646068e 6e044e46e 0e66e63050 61004e9e30 0e6666300 0e6666300 0e06666300 0e06666300 0e06666300 0e0666300 | 5111011206 6111011206 6261058651 60261058650 610200000 6000000000000000000000000000000 | | 66600061000 666600000000000000000000000 | Supplies of the control of the contr | \$ deadrick | SZ 0Z ST |
| 90 2580 2580 2580 2580 2580 2580 2580 258 | 660-62-60-60-60-60-60-60-60-60-60-60-60-60-60- | 51101120 511011 | □ | 688c6888888888888888888888888888888888 | acedacoada Tu ys Tu ys suejtes sue suejtes sue | \$ deadright | 52 50 72 |
| 90 5362 5360 5360 5360 5360 5360 5360 5360 5360 | 6606460666 600444660 60046661050 66046600000000000000000000000000000 | 5111011205 6111011205 6261058651 60261058651 602616002 60101000000000000000000000000000000000 | | 6660006100 6666666666666666666666666666 | ### ### ### ### ### ### ### ### ### ## | \$ deadright \$ 470.5 \$ dead | SZ 0Z ST |
| 90 5340 5340 5340 5240 5240 5240 5240 5240 5250 5250 52 | 660-610-66-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6-6 | 61101120 611 | 0692090866 0692690909090909090909090909090909090909 | 28862888888888888888888888888888888888 | acedacocado Transporter con control de la co | \$ deadright | SZ 0Z ST |
| 90 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 | 6606q6066e 6e0qqeqee 6e0qqeeq 660qeeq 600qeeq | 6111011406 02610566006 611101140666000 611101140660000 61110160000000000 | อธิจะอธิจริง อธิจะชิงออจจริง อธิจุธิสุธสุธสุธ อจจริงสุธสุธสุธ อจจริงสุธสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ | 66600061000 610000000000000000000000000 | acedacones aceastics | \$ dead.red <pre><frue color="" color<="" td="" =""><td>SZ 0Z ST</td></frue></pre> | SZ 0Z ST |
| 90 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 50 | 6606q6066e 6e0qqeqee 6e0qqeeq 660qeeq 600qeeq | 6111011406 02610566006 611101140666000 611101140660000 61110160000000000 | อธิจะอธิจริง อธิจะชิงออจจริง อธิจุธิสุธสุธสุธ อจจริงสุธสุธสุธ อจจริงสุธสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ อธิจุธิสุธสุธ | 28862888888888888888888888888888888888 | acedacones aceastics | \$ dead.red <pre><frue color="" color<="" td="" =""><td>SZ 0Z ST</td></frue></pre> | SZ 0Z ST |

7/92 AO 07/022693 BCL\Eb05/00125

ttcactaccg agatccatcc atcctgtgtc actcggcaga aggtgatcgg agcaggagag 1980 tttggggagg tgtacaaggg catgctgaag acatcctcgg ggaagaagga ggtgccggtg 2040 gccatcaaga cgctgaaagc cggctacaca gagaagcagc gagtggactt cctcggcgag 2100 geoggeatea tgggecagtt cagecaceae aacateatee geotagaggg egteatetee 2160 aaatacaagc ccatgatgat catcactgag tacatggaga atggggccct ggacaagttc 2220 ettegggaga aggatggega gtteagegtg etgeagetgg tgggeatget geggggeate 2280 gcagctggca tgaagtacct ggccaacatg aactatgtgc accgtgacct ggctgcccgc 2340 aacatcctcg tcaacagcaa cctggtctgc aaggtgtctg actttggcct gtcccgcgtg 2400 ctggaggacg accccgaggc cacctacacc accagtggeg gcaagatccc catccgctgg 2460 10 accgccccgg aggccatttc ctaccggaag ttcacctctg ccagcgacgt gtggagcttt 2520 ggcattgtca tgtgggaggt gatgacctat ggcgagcggc cctactggga gttgtccaac 2580 cacgaggtga tgaaagccat caatgatggc ttccggctcc ccacacccat ggactgcccc 2640 tecgecatet accageteat gatgeagtge tggcageagg agegtgeeeg eegececaag 2700 ttcgctgaca tcgtcagcat cctggacaag ctcattcgtg cccctgactc cctcaagacc 2760 15 ctgqctqact ttqacccccq cqtqtctatc cqqctcccca qcacqaqcqq ctcqqaqqqq 2820 gtgcccttcc gcacggtgtc cgagtggctg gagtccatca agatgcagca gtatacggag 2880 cacttcatgg cggccggcta cactgccatc gagaaggtgg tgcagatgac caacgacgac 2940 atcaagagga ttggggtgcg gctgcccggc caccagaagc gcatcgccta cagcctgctg 3000 ggactcaagg accaggtgaa cactgtgggg atccccatct ga 20 <210> 3 <211> 2953 <212> DNA 25 <213> Homo sapiens <300> <302> ephrin A3 <310> NM005233 30 <400> 3 atggattgtc agetetecat cetectectt etcagetget etgttetega cagetteggg 60 gaactgattc cgcagccttc caatgaagtc aatctactgg attcaaaaac aattcaaggg 120 gagetggget ggatetetta tecateacat gggtgggaag agateagtgg tgtggatgaa 180 35 cattacacac ccatcaggac ttaccaggtg tgcaatgtca tggaccacag tcaaaacaat 240 tggctgagaa caaactgggt ccccaggaac tcagctcaga agatttatgt ggagctcaag 300 ttcactctac gagactgcaa tagcattcca ttggttttag gaacttgcaa ggagacattc 360 aacctgtact acatggagtc tgatgatgat catggggtga aatttcgaga gcatcagttt 420 acaaagattg acaccattgc agctgatgaa agtttcactc aaatggatct tggggaccgt 480 40 attotgaago toaacactga gattagagaa gtaggtootg toaacaagaa gggattttat 540 ttggcatttc aagatgttgg tgcttgtgtt gccttggtgt ctgtgagagt atacttcaaa 600 aagtgcccat ttacagtgaa gaatctggct atgtttccag acacggtacc catggactcc 660 cagtccctgg tggaggttag agggtcttgt gtcaacaatt ctaaggagga agatcctcca 720 aggatgtact gcagtacaga aggcgaatgg cttgtaccca ttggcaagtg ttcctgcaat 780 45 gctggctatg aagaaagagg tittatgtgc caagcttgtc gaccaggttt ctacaaggca 840 ttggatggta atatgaagtg tgctaagtgc ccgcctcaca gttctactca ggaagatggt 900 tcaatgaact gcaggtgtga gaataattac ttccgggcag acaaagaccc tccatccatg 960 gettgtacce gacetecate tteaccaaga aatgttatet etaatataaa egagacetea 1020 gttatcctgg actggagttg gcccctggac acaggaggcc ggaaagatgt taccttcaac 1080 50 atcatatgta aaaaatgtgg gtggaatata aaacagtgtg agccatgcag cccaaatgtc 1140 cgetteetec etegacagtt tggactcace aacaccacgg tgacagtgac agacettetg 1200 gcacatacta actacacett tgagattgat gccgttaatg gggtgtcaga gctgagetcc 1260 ccaccaagac agtttgctgc ggtcagcatc acaactaatc aggctgctcc atcacetgtc 1320 ctgacgatta agaaagatcg gacctccaga aatagcatct ctttgtcctg gcaagaacct 1380 55 gaacatccta atgggatcat attggactac gaggtcaaat actatgaaaa gcaggaacaa 1440 gaaacaagtt ataccattet gagggcaaga ggcacaaatg ttaccatcag tagcctcaag 1500 cctgacacta tatacgtatt ccaaatccga gcccgaacag ccgctggata tgggacgaac 1560 ageograagt ttgagtttga aactagteca gaetetttet ceatetetgg tgaaagtage 1620 caagtggtca tgategecat ttcageggca gtagcaatta ttctcctcac tgttgtcatc 1680 60 tatgttttga ttgggaggtt ctgtggctat aagtcaaaac atggggcaga tgaaaaaaga 1740 cttcattttg gcaatgggca tttaaaactt ccaggtctca ggacttatgt tgacccacat 1800

acatatgaag accetaceca agetgtteat gagtttgeca aggaattgga tgecaceaac 1860

| 5 10 15 | aaacttcett gaaaagcaga aatatcattc tacatggaga attcagtag ggctatgttc aaggtttctg gacaagaggag ttcacgtcag ggagaagagac tatcgacty tggcagaaag cttatccgga attctctctgg aatggttctcg gacacaatag | ataaagttgt caaaaaaaga ggagagactt gactggaagg atggttcott tggggatgct accgagacct accgagacct catactggga caccccccat acaggaacaa accaagcaaa accaagcaaa accaagcaaca ccaagatttc agatcatcag agatcatcag agatcatcag agataacagaaa agataacagaaa aagatcaacagaaa | gatttcagtg cctgggaga agttgttacc ggatagtttc tcgaggata cgctgctcgg ttcgctggt tcgaggtga atgagttg atggagttat ggattcaat ggatcaat ggatccaat ggatccaat cctgaagaac tgtggatat cagagata cagagata | gccattaaaa gcaagcatta aaaagtaagc ctacgtaaac gcatctggca aacatcttga ctggaaggatg acatcaccag ggattgttc aggattgta gctgccttgt tttgagcaga atcaccagtg tctaccttcc atcttcacgg | coctgaaagt tgggacagtt cagttatgat acgattgcca tgaagtacct tcaacagtaa acccagaagc aagctatagc tctaaagctgat ttaaagctgat ttaatagctgat ttgttagtat cagccgcaag gcacaacagg | tggotacaca tgaccaccac tgtcacagaa gtttactgtc gtcagcatg ttggtgtgt tgcttataca ctacgcaag gatgtcttataca gatgtcttataca gatgtcttataca gatgacatg ctagacag gatgtcttagacag gctggacag gccatcaaac tgactgctt cagttcttgt | 1980 2040 2100 2160 2228 2340 2400 2520 2580 2640 2760 2820 2880 |
|---------|---|---|---|---|---|--|--|
| | <210> 4 | | | | , | | |
| 25 | <211> 2784 <212> DNA <213> Homo | sapiens | | | | | |
| 30 | <300> <302> ephr: <310> XM002 | | | | | | , |
| 35 | atggatgaaa cagaataact gagattaaat gagacgttta aaccagtttg | aaaatacacc ggctacgaac tcaccttgag acctgtacta tcaaaattga tcatgaagct | tgattggatc ggactgcaat ctatgaatca caccattgct | acccgagaag agtcttccgg gacaacgaca gctgatgaga | gggctcagag gcgtcatggg aagagcgttt gcttcaccca | ggtgtatatt gacttgcaag catcagagag agtggacatt | 120 180 240 300 |
| 40 | gggttttacc ttctataaaa ggggctgata aaagatgtgc tgcctatgca | tggctttca agtgtccact cgtcttccct caaaaatgta acgctgggca | ggatgtgggg cacagtccgc ggtggaagtt ctgtggggca tgaggagcgg | gcctgcatcg aatctggccc cgaggctcct gatggtgaat agcggagaat | ccctggtatc agtttcctga gtgtcaacaa ggctggtacc gccaagcttg | agtccgtgtg caccatcaca ctcagaagag cattggcaac caaaattgga | 420 480 540 600 660 |
| 45 | gtctgggaag gctgcctcta aacgagacat | ctctctccac gagccacctc tgccctgcac ctgtgaactt atgtggtatg | gtgcacctgt ccgtccacca ggaatggagt | gaccgagget tetgetecce agcceteaga | ttttcagagc tgaacttgat atacaggtgg | tgacaacgat ttcaaatgtc ccgccaggac | 780 840 900 |
| 50 | tgtggaagtg atcactgacc tccaaatata gcaccatcat | gggtccacta tcctagctca accctaaccc ccattgcttt | cacccacag taccaattac agaccaatca ggtccaggct | cagaatggct acctttgaaa gtttctgtca aaagaagtca | tgaagaccac tctgggctgt ctgtgaccac caagatacag | caaagtctcc gaatggagtg caaccaagca tgtggcactg | 1020 1080 1140 1200 |
| 55 | gagaaggatc atcaaaggcc ggctatggag attggagatg | aaccagatcg agaatgagcg tgaaccctct acttcagtga gggctaactc | aagctatcgt cacttcctat gcccttggag cacagtcctt | atagttegga gtttteeaeg gttacaacea etggtetetg | cagctgccag tgcgagccag acacagtgcc tctcgggcag | gaacacagat gacagcagct ttcccggatc tgtggtgctg | 1320 1380 1440 1500 |
| 60 | aaacaagaag tttacgtacg tgcattaaga ctcaaagtgc | tcattgcagc cggatgaaga aagatcccaa ttgaaaaagt ctggcaagag agaggagaga | gaaacatttg ccaagcagtg tataggagtt agagatctgt | aatcaaggtg cgagagtttg ggtgaatttg gtggctatca | taagaacata ccaaagaaat gtgaggtatg agactctgaa | tgtggacccc tgacgcatcc cagtgggcgt agctggttat | 1620 1680 1740 1800 |

| 5 | gagtacatgg gtcattcagc atgagctatg tgcaaaagtgt accaccaggg aaattcacat tacggggaga ggctatcggt tgctggcaga aaactcatcc | agaatggctc tggtgggcat tgcatcgtga ctgattttgg gtggcaagat cagcaagtga ggccctattg taccccctcc aggagagagag gcaacccaa | cttggatgca gcttcgtggc tctggccgca catgtcccga tcctatccgg tgtatggagc ggatatgtcc aatggactgc cgacaggcct cagctbgaag | ttoctcagga attgggtctg cggaacatco gtgcttgagg tggactgcgc tatggaatcg aatcaagatg cccattggg aaatttgggc aagacaggga | aaaatgatgg ggatgaagta tggtgaacag atgatccgga cagaagcaat ttatgtggga tgattaaagc tccaccagc agattgtcaa cggagagctc | gatcataaca cagatttaca tttatctgat caacttggtc agcagcttac tgcctatcgt agtgatgtcg cattgaggaa gatgctagac catgttggac cagacctaac gggcgattgg | 1980 2040 2100 2160 2220 2280 2340 2400 2460 2520 |
|----|---|---|--|---|--|--|--|
| 15 | ctccaggcca ctagaggctg | ttaaaatgga tggtgcacgt ataagatttt | ccggtataag gaaccaggag gagcagtgtc | gataacttca gacctggcaa | cagctgctgg gaattggtat | ttataccaca cacagccatc gcagcagatg | 2640 2700 |
| 20 | <210> 5 <211> 2997 <212> DNA <213> Homo | sapiens | | | | | |
| 25 | <300> <302> ephri <310> XM004 | | | | | | |
| 30 | tttgcacaca caacaaacag | caggggaggc agttggagtg | gcaggctgcg gatttcctct | aaggaagtac ccacccaatg | tactgctgga ggtgggaaga | gctgctccgc ttctaaagca aattagtggt ggagcccaac | 120 180 |
| 35 | caaaacaact gaattgaaat gaaacattta aacctctatg | ggctgcggac tcaccctgag atttgtacta taaaaataga | taactggatt ggattgtaac ttatgaaaca caccattgct | tccaaaggca agtcttcctg gactatgaca gcagatgaaa | atgcacaaag gagtactggg ctggcaggaa gttttaccca | gatttttgta aacttgcaag tataagagaa aggtgacctt gtccaaaaag | 300 360 420 480 |
| 40 | ggattctatc tactacaaga ggttcagaat gaagcggaaa | ttgcctttca agtgctggtc tttcctcttt acgcccccag | ggatgtaggg cattattgag agtcgaggtt gatgcactgc | gcttgcatag aacttagcta cgagggacat agtgcagaag | ctttggtttc tctttccaga gtgtcagcag gagaatggtt | tgtcaaagtg tacagtgact tgcagaggaa agtgccatt accctgtggc | 600 660 720 780 |
| 45 | cgtgggttct ttttctgata tctgacccac aacatcaacc aacgatgtga | acaagtotto aagaaggoto catacgttgo aaaccacagt cotacagaat | ctctcaagat ctccagatgt atgcacaagg aagtttggaa attgtgtaag | cttcagtgct gaatgtgaag cctccatctg tggagtcctc cggtgcagtt | ctcgttgtcc atgggtatta caccacagaa ctgcagacaa gggagcaggg | aactcacagt cagggctcca cctcattttc tgggggaaga cgaatgtgtt | 900 960 1020 1080 1140 |
| 50 | actgtcatgg gtttctgact gcagctccct ctttcctggc | acctgctagc taagccgatc cgcaagtgag aggaaccaga | ccacgctaat ccagaggctc tggagtaatg gcatcccaat | tatacttttg tttgctgctg aaggagagag ggagtcatca | aagttgaagc tcagtatcac tactgcagcg cagaatatga | taactatgtc tgtaaatgga cactggtcaa gagtgtcgag aatcaagtat | 1260 1320 1380 1440 |
| 55 | tccattaata gctggttatg aaaatgtttg | atctgaaacc gaaattacag aagctacagc | aggaacagtg tcccagactt tgtctccagt | tatgttttcc gatgttgcta gaacagaatc | agatteggge cactagagga ctgttattat | tacttcagcc ttttactgct agctacaggt cattgctgtg cattgggaga | 1560 1620 1680 |
| 60 | aggcactgtg aaatttccag gtccatcaat gcaggagaat | gttatagcaa gcaccaaaac tcgccaagga tcggtgaagt | agctgaccaa ctacattgac gctagatgcc ctgcagtggc | gaaggcgatg cctgaaacct tcctgtatta cgtttgaaac | aagagcttta atgaggaccc aaattgagcg ttccagggaa | ctttcatttt aaatagaget tgtgattggt aagagatgtt agaetttttg | 1800 1860 1920 1980 |

| Z\$100/Z | PCT/EP0 | | \$6/9 | | | 69CC0/70 O.M | |
|----------|-------------|-------------|----------------|------------|--------------------------|-----------------------|-----|
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | gcatcatggg ggaaaccagt | | |
| 5550 | аасдосдада | варгадра | асадссассс | дадаварда | 99222293 99222233 | geatttetea | |
| 2340 | даассрарсс | ддарарда | аградаяд | седсяятсьс | trottgteaa aggatgatee | дородовря | 9 |
| 5₹60 | резедетье | cspcsagccag | садзяятрся | catccagtac | сясссдяядс | эддгадэсэд | |
| | | | | | ragicatgia | | |
| | | | | | достроя | | OΤ |
| 2700 | ваасадссед | рреведер | дасваватда | гддзягрсгя | васадасадс | ссваватетс | |
| | | | | | radassarra | | |
| | | | | | corredate | | |
| 0967 | | | | | reacggeage | | ST |
| 7997 | | | | | £gagagcaca | | |
| | | | | | | 3 -0163 | |
| | | | | | | <211> 3217 <210> 6 | 20 |
| | | | | | subțes | <212> Homo | |
| | | | | | | <3005> | |
| | | | | | | <302> ephri | 52 |
| | | | | | 776 | | |
| 09 | | +~Fmddn | | | ~~4×640 ann | 9 < 00%> | |
| | | | | | mgucrgrrng | | 30 |
| | | | | | эхддірэлкр хшсалдувск | | 0.0 |
| | | | | | anmvrsnmga | | |
| | | | | | 868686868 | | |
| | | | | | tegaceatec | | |
| 450 | аддь седсаа | cececapeaca | ccsdcccsfc | acgagtcctt | явсдяддедд | адясросяро | 35 |
| 087 | dødecdcdc | ραθαροσοσο | ರಿಂದಿಂತಂಡಿತರಿಂ | эсвясрадср | оссяяссядя | carcarasc | 1 |
| | | | | | | ogBoBoBco. | |
| | | | | | cacaggaga | | |
| | | | | | caagaaagce | | 07 |
| | | | | | ssacacaac asccraaara | | 0.5 |
| | | | | | cacatatact | | |
| | | | | | arascadada | | |
| | | | | | дядаядсада | | |
| | | | | | aacsssaca | | SÞ |
| 1080 | σσσαστάσσο | cedccacaca | cccfddddac | эсээдрсэдс | σεβάδοεες | aaccraras | |
| | | | | | cactccgcag | | |
| | | | | | cradscada | | |
| | | | | | agtgagtga | | 20 |
| | | | | | agratatadaa | | 0.0 |
| | | | | | срадрадося асугарадая | | |
| | | | | | atatecquee | | |

ссрдссродд свроессь саддвяядсь ссеядядось свдррсряда садвянсься 2040 ссяддясься дасдадава адардсяска гоздаясяда саддояссо сассрдскь 1980 адрадрасть срассостас розгорася двададом рагодасть достадасть 1920

occeptance occapionate of processing of considering occapance of congagance 1800 occapance occap дагсяядляс гасдадавада всяяддаваг дсядадсяе гесяссегся аддесдрове 1680 cadcarcred cracrardes adadaceds desdeedsse adestestes 1620 ರಾರ್ಯಕಾರುತ್ತ ಅತ್ಯಂತು ಕ್ಷಾತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷ್ಣ ಕ್ಷಾತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷೆ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ರಕ್ಷ ಕ್ಷಿತ್ carcastigue guarcesace reageocoda decededed decacated reascatese 1500

7/95 LC 1/EF02/00

| 7460 7460 7380 7380 | стасттсава | actgtatgtg cctccaatct taaagtggca | gataatgaca gottgtggco ctgaatggga | дебарарбар ферерар | atttcagcac caggacaaaa cgggacaaaa | cacggtgctg ctcatgttaa ttctatactg | 09 |
|----------------------------------|---|---|--|--|--|--|-----|
| 7500 7740 7080 | 9981916889 999988199 999988198919891998919 | grotagattt aatattggot gaattgagtt taggaaatga | gaagatggaa ccctccggtg tacatgctaa agattccaca | acaacatcgt ttttggaaat tcagaggcag acagtatgac | ggactgtaat ataaaatggg ccattaccag gagcctattc | deaddasac cadesdasc daddasdac daddasdac | 99 |
| 720 940 900 | 98800tcsa 98809890 995088989 998998899 599889989 599889989 | aaaagcaatt tgatggacac gaggaaaag ttaataaaag | caggagotgg caactggago ttactaaagg caagotggtt | atatataate teagaageag agatgtt agatgtata | ctcgtcaaac acagtgtcct tttgcactaa gagactgtgc | ggcttggtta accaccaca cttgtcaatc | 09 |
| 009 079 087 070 | gaatgeagte gactgeaga tegacttgag tectteaeag tectteagaa aatcttagaa | toctototos atcaaactto agaageaet tagaacataa | ggaaccagcc caggtactag tacaagctag aacagtttat | gotggagata tgttgagaco attatocaco coatgaaaa | cggctaccat agctgacaga tggagaattc tcttgaagat | cagaaccaca cagaccagaa atacagotgo acaatgaaa | S₹ |
| 300 540 180 150 | agggtgcag acataggcaa tacgacagac trtctcttcc gcaaaactt | accggattca gecggaggg gecggaggg cecggatca gecggattca | agaagatata gatggcaact gctccacacg gaaattata | aaacagagat gcagagagat acagagagat acatgtgatg | gaagtocaga otttcattot caaacgotot aacatotgga | atgacagtta aatcagcgcc tgtgcctaca cagtacaaca cagaacttc | 0₽ |
| | | | | | | <300> 400> 400> 7 | 32 |
| | | | | | | <308> A8350 | 3.0 |
| | | | | | smaicss | <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210> 7 <210 | 52 |
| 3750 3060 | racadacces acaccerada rcacracada aaaaccresc | caggacact | серддачас серддачас серддачас серддачас | coatcogcat | radadacesco ropordades radacedaces | cgtgggggc cggatactcc | 20 |
| 2820 2820 2820 240 | tgotggoota tgotogaggg tcotogatgo tcotogatgo | atcagctct attgtcagtg gtcagctg | ccgggatgtc ccacgccctg cttctcccag caccgccaca | accesagge agegecteg beggecteg accesagge accesa | осстастуда осодовосо дасоддодо вдосотдада | deperted de d | ST |
| 50 52 52 54 54 54 | agttcaccat acttggtctg ctgcctacac ctgcctacac | atgegetace gacceggatg gacceggatg | accacccca accacccca adaraccacca | ragacaaca ragacaaca ragacaaca ragacaaca | aggaagacc gacttcgggc gacttcgggc | catgcagctg gggctatgtct caccacgggc | ОΤ |
| 5340 5580 5550 5760 | aggoctota coggotace coggotace togaccatoc togaccatoc | досоровая ардудовар ордудовар | ggccatcaag ggcgtccatc | atgtegteac gtgtegteac | ಂಡಿಂಂಧಂಡಿತಡಿದೆ ತಡಿರೆಂಡಿಡಿಡಿತಂಧ ಡಿಡಿರಿಂತಡಿಂಡಿಡಿಡಿ | adagadaca adagadacad caacatcatc | S |

| 0005 | 222662222 | ชลิชาเกิวชลิช | сгадосгося | cidadadaac | 1661261618 | derdesedag | |
|------|------------|---------------|------------------------|------------|--------------------|-----------------|-----|
| | | | sarassasa sarassas | | | | |
| | | | сгрядсросс | | | | 0.9 |
| 2820 | £ascccsact | гссгададас | ээээдссддд | rrrcracaa | чсс рдсрада | ccctacggga | |
| | | | darractegr | | | | |
| | | | сгарасвая | | | | |
| 0792 | tgaaaatgac | ಶರ್ವಿತ್ತದೇ | асдосдвава | адссассава | agatgaacgc | dscdddac£ds | |
| | | | адссяадрся | | | | 99 |
| | ggacatcacc | tagagtagga | tacccagtgc | deceptaged | rdcsdcccds | cddccgaaac | |
| 2460 | | | грездеред | | | | |
| | | | acceccade acceccade | | | | |
| | | | cadacedaced | | | | 0.0 |
| | | | acagtagaag | | | | 05 |
| | | | sacscacac | | | | |
| 2160 | | | craradacac | | | | |
| | | | ccfdddacag | | | | |
| | | | cscdcccsgg | | | | S₹ |
| | | | ασερεσοσο | | | | 2,0 |
| | | | чсдсс рдся | | | | |
| | | | csdasacaac | | | | |
| | | | адасссавас | | | | |
| | задсястаяс | адсярадая | градавааср | асядссарад | αθοσερεθερ | дясгарссра | 05 |
| | | | accraaaaac | | | | |
| | | | ccsaagacag | | | | |
| | | | асадяссадс | | | | |
| | | | ffcfcfdddd | | | | |
| | | | actacacctc | | | | 3 2 |
| | | | rcraacaacc | | | | |
| | | | ttcgaggtgc | | | | |
| ISOO | caccaaggcc | pageteetate | дусддсясрд | acgeaageea | gcatagagct | dracadadas | |
| OFTT | 2000112000 | ctgcaggaa | aactgEgcag | gccccggarc | tagagagat | gagttcaact | |
| | | | ccccagatcc | | | | 30 |
| | | | sacaaccaca | | | | |
| | | | гредадаста | | | | |
| | | | cagtectatg | | | | |
| | | | sctggcaccc | | | | |
| | | | tgcctacatg | | | | 52 |
| | | | atcgtgcggg | | | | |
| | | | ggcatctaca | | | | |
| | | | catgaagccc | | | | |
| | | | dedaeadcede | | | | 20 |
| | | | ваддесясяс | | | | 00 |
| | | | асасаасася | | | | |
| 300 | adrccccaca | ccsagccctc | cacaaceee | agccscactt | affcgcacca | ರಿಂದಿಂದಿಂತರಂದಿ | |
| 240 | cccacaccca | ccaaaccscc | caceccac | ccarscara | чд ячадясдя | сғасғасғаа | |
| 180 | ევენევენნ | caascaccea | 3333333cc | 8acc8a8aca | гдссгадада | crascraca | SI |
| | | | срасаасрся | | | | |
| 09 | tcatgtgggc | rarradarra | cccatcctct | tttcttgctc | ವಿತಿದ್ದಿದ್ದಿದ್ದ | | |
| | | | | | | 8 <000> | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | <302> Tiel | OT |
| | | | | | | <3005> | |
| | | | | | | | |
| | | | | | 726 | <310> XW001 | |
| | | | | | | -3000 | S |
| | | | | | suərdes | <213> Howo | ٦ |
| | | | | | , | ANG <sis></sis> | |
| | | | | | | <211> 3417 | |
| | | | | | | <570> | |
| | | | | | | | |

8/952 MO 07/022693 BCL/EB05/00125

```
teteggggag aggaggttta tgtgaagaag acgatgggge gtetecetgt gegetggatg 3060
     gecattgagt ccctgaacta cagtgtctat accaccaaga gtgatgtctg gtcctttgga 3120
     gteettettt gggagatagt gageettgga ggtacaccct actgtggcat gacctgtgcc 3180
     gagetetatg aaaagetgee ceagggetae egeatggage ageetegaaa etgtgaegat 3240
     gaagtgtacg agetgatgeg teagtgetgg egggacegte cetatgageg accecettt 3300
     gcccagattg cgctacagct aggccgcatg ctggaagcca ggaaggccta tgtgaacatg 3360
     tegetgtttg agaactteae ttaegeggge attgatgeca cagetgagga ggeetga
10
     <210> 9
     <211> 3375
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
15
     <300>
     <302> TEK
     <310> L06139
     <400> 9
20
     atggactett tagecagett agttetetgt ggagteaget tgeteettte tggaactgtg 60
     gaaggtgcca tggacttgat cttgatcaat tccctacctc ttgtatctga tgctgaaaca 120
     teteteacet geattgeete tgggtggege ceccatgage ceateaceat aggaagggae 180
     tttgaageet taatgaacca geaccaggat eegetggaag ttaeteaaga tgtgaccaga 240
     gaatgggcta aaaaagttgt ttggaagaga gaaaaggcta gtaagatcaa tggtgcttat 300
     ttctgtgaag ggcgagttcg aggagaggca atcaggatac gaaccatgaa gatgcgtcaa 360
     caagetteet teetaceage taetttaaet atgaetgtgg acaagggaga taaegtgaae 420
     atatetttea aaaaggtatt gattaaagaa gaagatgeag tgatttaeaa aaatggttee 480
     tteatecatt cagtgeeceg geatgaagta cetgatatte tagaagtaca cetgeeteat 540
     gctcagcccc aggatgctqq aqtqtactcq qccaqqtata taqqaqqaaa cctcttcacc 600
     teggeettea ceaggetgat agteeggaga tqtgaaqeee agaagtgqgg acetgaatge 660
     aaccatctct gtactgcttg tatgaacaat ggtgtctgcc atgaagatac tggagaatgc 720
     atttgccctc ctgggtttat gggaaggacg tgtgagaagg cttgtgaact gcacacgttt 780
     ggcagaactt gtaaagaaag gtgcagtgga caagagggat gcaagtctta tgtgttctgt 840
     ctccctgacc cctatgggtg ttcctgtgcc acaggctgga agggtctgca gtgcaatgaa 900
35
     gcatgccacc ctggttttta cgggccagat tgtaagctta ggtgcagctg caacaatggg 960
     gagatgtgtg atcgcttcca aggatgtctc tgctctccag gatggcaggg gctccagtgt 1020
     gagagagaag gcataccgag gatgacccca aagatagtgg atttgccaga tcatatagaa 1080
     gtaaacagtg gtaaatttaa toocatttgo aaagottotg gotggoogot acctactaat 1140
     gaagaaatga ccctggtgaa gccggatggg acagtgctcc atccaaaaga ctttaaccat 1200
40
     acggatcatt totcagtago catatteacc atccacegga tectececce tgactcagga 1260
     gtttgggtct gcagtgtgaa cacagtggct gggatggtgg aaaagccctt caacatttct 1320
     gttaaagttc ttccaaagcc cctgaatgcc ccaaacgtga ttgacactgg acataacttt 1380
     getgtcatca acatcagete tgageettae tttggggatg gaccaatcaa atccaagaag 1440
     cttctataca aaccegttaa tcactatgag gcttggcaac atattcaagt gacaaatgag 1500
     attgttacac tcaactattt ggaacctegg acagaatatg aactctgtgt gcaactggtc 1560
     cgtcgtggag agggtgggga agggcatect ggacctgtga gacgetteae aacagettet 1620
     atoggactee etectedaag aggietaaat etectgeeta aaagteagae cactetaaat 1680
     ttgacctggc aaccaatatt tccaagctcg gaagatgact tttatgttga agtggagaga 1740
     aggtotgtgc aaaaaagtga toagcagaat attaaagttc caggcaactt gacttoggtg 1800
50
     ctacttaaca acttacatcc cagggagcag tacgtggtcc gagctagagt caacaccaag 1860
     gcccaggggg aatggagtga agateteaet gettggacce ttagtgacat tetteeteet 1920
     caaccagaaa acatcaagat ttccaacatt acacactcct cggctgtgat ttcttggaca 1980
     atattggatg gctattctat ttcttctatt actatccgtt acaaggttca aggcaagaat 2040
     gaagaccagc acgttgatgt gaagataaag aatgccacca tcattcagta tcagctcaag 2100
     ggcctagagc ctgaaacagc ataccaggtg gacatttttg cagagaacaa catagggtca 2160
     ageaacccag cettttetca tgaactggtg acceteccag aatetcaage accageggae 2220
     ctcggaggg ggaagatgct gcttatagcc atccttggct ctgctggaat gacctgcctg 2280
     actgtgctgt tggcctttct gatcatattg caattgaaga gggcaaatgt gcaaaggaga 2340
     atggcccaag cettecaaaa egtgagggaa gaaccagetg tgcagttcaa etcagggact 2400
     ctggccctaa acaggaaggt caaaaacaac ccagatccta caatttatcc agtgcttgac 2460
     tggaatgaca tcaaatttca agatgtgatt ggggagggca attttggcca agttcttaag 2520
     gegegeatea agaaggatgg gttacggatg gatgetgeea teaaaagaat gaaagaatat 2580
```

| идородите в портава в портава со портава по | сесейссках довадавьтая адраговся г |
|--|--|
| исторада васордаева совдаество 1980 | |
| Воссовось досоддаедо агдоядоясь 1920 | 60 ccdddddccr rrdddddadar drdrdadaad ri |
| десеседей адсядейся ягасясадая 1860 | |
| авседеся гоздовозга содадасядя 1800 | |
| dedecace godggaatg caagtgccat 1740 | |
| ігдедгаса всевсерсь срагасседа 1680 | |
| icadorgos accadigoto orgotiogag 1620 | |
| Graceaga acctgtgccg ggaggcagag 1560 | |
| 1959 percent appropriate approach 1500 | |
| igotggaac coaacagogc caggtgcaac 1440 | |
| settecegg acagoctgga ggtgggggtc 1380 | |
| | |
| :gaaggeee gaagetgtee cageagaeae 1320 | |
| reggicaga ggaagtgiga gggictgaag 1260 | |
| teageetg aggatettaa tetettetti 1200 | |
| | gagattttag atggagactc caaaaatatt at |
| tacagooc tgatacctgg aacaacggtg 1080 | |
| gaacaaca teaaceteat etttgeagtg 1020 | |
| | адосядрас воордяясая дассяясаяд р |
| | gatgatgt cccacatogc attggatgga as |
| rgcactgc atttgctggt gttcacaaca 840 | дгогдовяда ядвядягрда огддодявяд дя |
| idddcrrrd gracgager cogadogaco 780 | ядадгагосо адяясодядя гасосседяд а |
| сэдсься агдаддаядь годдаяасяд 720 | |
| recessit gegreecete errigggite 660 | |
| | д одереббее середеред разадасаро ро |
| | садядоссада дояссяяясь сасадядаяд я |
| | gragacorgi actacorgat ggacototoc oi |
| | |
| | 35 ctccggcccg gtgacaagac caccttccat c |
| | gagatagaga gcocagocag cagotitop |
| | |
| | |
| saaccttg tcaaaatgg ctgtggaggt 240 | |
| ардорося выдыванор садынасося 180 | давтутство тавтосассо ваватутос ту |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 crectgecce ggctegeagg tetesacata te |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | давтутство тавтосассо ваватутос ту |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 crectgecce ggctegeagg tetesacata te |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | n cobstoymen tycogoggge cocggogceg of cocggogces to cocggogces ty cocggogces assatgtyce to cocggogces assatgtyces to cocggogces assatgtyces. |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | n cobstoymen tycogoggge cocggogceg of cocggogces to cocggogces ty cocggogces assatgtyce to cocggogces assatgtyces to cocggogces assatgtyces. |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | destânció perforece destrânce codacided codaci |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | aserâncaño responsosaño cocadedece po crocrâcece dacredesda crosesers re <pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre><pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre> |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 25 <302> betas integrin cooggegog cooggegog cooggegog cooggegog good cooggegog |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | <pre> <pre> <300> <300> </pre> <pre> <300> <pre> <300> </pre> <pre> <300> <pre> <300</pre> <pre> <pre> <300</pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <pre> <pre> <pre> <pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <pre> <pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <pre> <pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <pre> <pre> <pre> </pre> <pre> <</pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre></pre> |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 25 <302> betas integrin cooggegog cooggegog cooggegog cooggegog good cooggegog |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 300> 300> 300> 300> 300> 300 300 |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 300 <313> Homo sebiens 30 dendeded dended coeddeded ci 310> X2300S 320 <300> 100 To |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 estalcada crestococo sessadado ci cococioco adococosada cocodocido co voperoxuma pacodocida cocodocido co <210 > x22005 <210 > x22005 <200 > cocodocido cocococes co cococococa cococococo cococococococococo |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 certal properties of the september of |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 estalcada crestococo sessadado ci cococioco adococosada cocodocido co voperoxuma pacodocida cocodocido co <210 > x22005 <210 > x22005 <200 > cocodocido cocococes co cococococa cococococo cococococococococo |
| ractagty gaagtyccac ctcatytyaa 120 gtyctcta aagaygett cyyaaycca 180 | 30 daysaccade daysaccade sessacada ci coccadaccada daycadada cocadadacad ci vopencamus racoacadada cocadadacad cocadacadada cocadadacada cocadadacadadacadada cocadadacadada cocadadacadada cocadadacadada cocadadacada cocada cocada c |
| 03 popogaego aloagegeges acologaego | 30 degrâcace darcodoce serseñace ci degrâcace ci degrâcace ci degrâcace da composition con control ci degrâcace de composition ci degrâcace ci degrâ |
| 21155 Street Books of the control o | 30 dastacced cocca sessible control control control coccaded coccaded coccaded coccaded cocaded cocade |
| 2755 COSTOJIDIO BEJIRBŪBED EJRIJORI OS ESCADAJES BEJIRBŪBED EJRIJORI OS ESCADAJES BEGIRDOS GODORES OS ESCADAJES BEGIRDOS GODORES OS ESCADAJES BEJIRBŪBED EJRIJORI EJ | aserânceda corsa coccadada corsa controlada specosocic percesors controlada controlada specosocic percesors controlada aseasadada corsa controlada specosocic percesos controlada controlada controlada |
| OSC Sessepogates apartables posestro OSC Sesseprints apartables observed OSC Sesseprints apartables OSC Sesseprints | aseranción presentante de la consentante del consentante de la consentante de la consentante del consentante de la conse |
| OSEC 1970/2006RES EGGES-DEGGES Besegoged Best 2001/2016 | aserancea exercence sessandance consideres as a serancea considered considere |
| Encocace assesses appearance greatestation of the control of the c | 30 electorolardo el capaco averablaco el capaco el capac |
| CSIT DEPORTACIONE DESCRIPTION DESCRIPTION DE CONTROL 3200 CONTROL SE CONTROL DE CONTROL | 30 agrafaceas agracosco sessaranace concentrations of cocadaceas agracoscos agracoscos agracoscos of cocadaceas of |
| Encocroes assesses casescentes elegaciates de la concepta de conce | 30 electrodece dadeceded especialece el de |
| 0000 - Josepaegege Jespeages egigeaje 6000 - Josepaegege Jespeageg Jespeageg Jespeagege 2011 0510-051-051-051-051-051-051-051-051-051 | 30 agrafaceas agracoaroc sessarañac ci cocadocco deposoros agrafaceas de cocadocado co cocadocaco de cocadocaco de cocadocaco de cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocadocaco cocado cocadocaco cocado cocadocaco cocado c |
| paractica seasonesses accordances acquisites controlled accordances accordance | aseranció cresco eseración co caserance eseración ció consolación ció consolación ció consolación ció consolación ció consolación ció consolación ció |
| Oseg analysis consequence assergibles 20 settles of 20 configuration of 20 configurati | 30 agrafaceas agracadoca sessaciado ci- 210 pocações agracadoca decessors a concentrativa proportion de considerada de considerada concessors a concentrativa proportion de considerada concentrativa de |
| paractica seasonesses accordances acquisites controlled accordances accordance | 30 agrafaceas agracadoca sessaciado ci- 210 pocações agracadoca decessors a concentrativa proportion de considerada de considerada concessors a concentrativa proportion de considerada concentrativa de |
| Oseg analysis consequence assergibles 20 settles of 20 configuration of 20 configurati | September Sept |
| EGOCTOCO PROGRADO CONTROLOGO PROGRADO P | ### ### ### ### ### ### ### ### ### ## |
| Encocroes assessed 120 concensions 2012 Escopia 2022 Control of the control of th | daysaccide creatcone searchaded circlesades |

\$6/11

| | | | | | | 61 .010 | |
|------|-------------|-------------|-----------------|--------------|----------------------|-------------------|-----|
| | | | | | | | 0.0 |
| 7367 | | | | רמררפמ | сдгяссадада | מררממרמררמ | 09 |
| | 222222226 | 222562622 | ทาทาคิวาหาว | agccaacaac | | | |
| | | | | ccscdsccds | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | dddddccarr | | | |
| | | | | dapagagag | | | 99 |
| | | | | tgactgtgtc | | | |
| | | | | agtgaaagag | | | |
| | | | | ccdddadccc | | | |
| | | | | ccccacctgc | | | |
| | | | | tgaatgtggc | | | 09 |
| | | | | cacgegtact | | | |
| | | | | dracagorge | | | |
| | | | | cdagtgtgac | | | |
| | | | | cororaçãar | | | |
| | | | | ccagcaggac | | | SŦ |
| | | | | rraradaccr | | | |
| | | | | tgaacctaat | | | |
| | | | | caaggacagc | | | |
| | | | | caaggtgcga | | | |
| | | | | radaccrassa | | | 0₽ |
| | | | | cctccctgaa | | | |
| | | | | ccagctcatt | | | |
| | | | | гядгдядсгс | | | |
| | | | | gasaascatc | | | |
| | | | | crcrdccrcc | | | 3 2 |
| | | | | ರ್ಡಿದಿಕೊಡಡಿದ | | | |
| | | | | r despecese | | | |
| | | | | radorrrasr | | | |
| | | | | ccdcttcaat | | | |
| | | | | deccecctgc | | | 3.0 |
| 009 | адсссрсдвя | ccccsccsds | atgtatatet | greaceatac | acaagcctgt | desepedada | |
| | | | | datgcgaaag | | | |
| 087 | ccagaacctg | гагадаядсяг | ಚಿತ್ರವಿಕ್ಕರಿಕ್ಕ | ttactccatg | radscorarc | tactacttga | |
| | | | | catccaagtg | | | |
| | | | | гсяядгсядг | | | 92 |
| | | | | ccgagtacta | | | |
| 240 | agaatccatc | scraracccc | сгдааддага | ададаарсра | агдяссгаяя | resecteder | |
| 180 | αςςςς αααας | агдаддоссг | рарабарба | cstgtgtgcc | ccacagacca | csaraccraa | |
| ISO | crccrdccsd | дадарарав | rareceeda | gcccaacatc | ನಿಂತ್ರೇ ಇಡಿನಿಇಡಿತ | ವಿಂದಿನಿವಿಂದಿರ್ಧನಿ | |
| 0.9 | ааааасасра | гасгаасасг | рададаара | ocadccacpc | ವಿರ್ವಿಧಿ ಪ್ರಕ್ಷಣೆಗಳು | sracasacac | 20 |
| | | | | | | TT <00#> | |
| | | | | | | | |
| | | | | | 212 | <3.TO > NWOOC | |
| | | | | | TUREGRAID | <302> Deta3 | |
| | | | | | | <3005> | ST |
| | | | | | | | 200 |
| | | | | | aspides | <si3> Homo</si3> | |
| | | | | | | <sis> DNY</sis> | |
| | | | | | | <5II> 5367 | |
| | | | | | | <sio> II</sio> | OΤ |
| | | | | | | | 0 . |
| | | | | | | | |
| 607Z | | | | | | арадистая | |
| | caatggcact | асаватсета | aacaagreca | cttcaccttc | ಇದರವಾದವಾದವಾದ | | |
| | | | | ccgctatgaa | | | S |
| | | | | gettgtese | | | 3 |
| | | | | ccraaccac | | | |
| | | | | caacctgacc | | | |
| | | | | casascegee | | | |
| 3100 | ~+n4s4n36n | 44n4en4en4 | non thenpass | 2222288888 | =451110181 | gannetures | |
| | | | | | | | |

<211> 3147 <212> DNA <213> Homo sapiens <300> <302> alpha v intergrin <310> NM0022210

<400> 12 1.0 atggetttte egeegeggg aeggetgege eteggteese geggeetese gettettete 60 tegggactee tgetacetet gtgeegegee tteaacetag aegtggacag teetgeegag 120 tactotggcc ccgagggaag ttacttcggc ttcgccgtgg atttcttcgt gcccagcgcg 180 tettecegga tgtttettet egtgggaget eccaaageaa acaccaccca geetgggatt 240 gtggaaggag ggcaggtcct caaatgtgac tggtcttcta cccgccggtg ccagccaatt 300 15 gaatttgatg caacaggcaa tagagattat gccaaggatg atccattgga atttaagtcc 360 catcagtggt ttggagcatc tgtgaggtcg aaacaggata aaattttggc ctgtgcccca 420 ttgtaccatt ggagaactga gatgaaacag gagcgagagc ctgttggaac atgctttctt 480 caagatggaa caaagactgt tgagtatgct ccatgtagat cacaagatat tgatgctgat 540 ggacagggat tttgtcaagg aggattcagc attgatttta ctaaagctga cagagtactt 600 20 cttggtggtc ctggtagctt ttattggcaa ggtcagctta tttcggatca agtggcagaa 660 atogtatota aatacgacco caatgittac agcatcaagt ataataacca attagcaact 720 cggactgcac aagctatttt tgatgacagc tatttgggtt attctgtggc tgtcggagat 780 ttcaatggtg atggcataga tgactttgtt tcaggagttc caagagcagc aaggactttg 840 ggaatggttt atatttatga tgggaagaac atgtcctcct tatacaattt tactggcgag 900 25 cagatggetg catatttegg attttetgta getgecaetg acattaatgg agatgattat 960 gcagatgtgt ttattggagc acctctcttc atggatcgtg gctctgatgg caaactccaa 1020 gaggtggggc aggtctcagt gtctctacag agagcttcag gagacttcca gacgacaaag 1080 ctgaatggat ttgaggtott tgcacggttt ggcagtgcca tagctccttt gggagatotg 1140 gaccaggatg gtttcaatga tattgcaatt gctgctccat atgggggtga agataaaaaa 1200 3.0 ggaattgttt atatetteaa tggaagatea acaggettga acgeagtece ateteaaate 1260 cttgaagggc agtgggctgc tcgaagcatg ccaccaagct ttggctattc aatgaaagga 1320 gccacagata tagacaaaaa tggatatcca gacttaattg taggagcttt tggtgtagat 1380 cgagctatct tatacagggc cagaccagtt atcactgtaa atgctggtct tgaagtgtac 1440 cctagcattt taaatcaaga caataaaacc tgctcactgc ctggaacagc tctcaaagtt 1500 35 tcctgtttta atgttaggtt ctgcttaaag gcagatggca aaggagtact tcccaggaaa 1560 cttaatttcc aggtggaact tcttttggat aaactcaagc aaaagggagc aattcgacga 1620 gcactgtttc tctacagcag gtccccaagt cactccaaga acatgactat ttcaaggggg 1680 ggactgatgc agtgtgagga attgatagcg tatctgcggg atgaatctga atttagagac 1740 aaactcactc caattactat ttttatggaa tatcggttgg attatagaac agctgctgat 1800 40 acaacaggct tgcaacccat tcttaaccag ttcacgcctg ctaacattag tcgacaggct 1860 cacattetac ttgactgtgg tgaagacaat gtetgtaaac ccaagetgga agtttetgta 1920 gatagtgatc aaaagaagat ctatattggg gatgacaacc ctctgacatt gattgttaag 1980 getcagaate aaggagaagg tgectaegaa getgagetca tegttteeat teeactgeag 2040 gctgatttca tcggggttgt ccgaaacaat gaagccttag caagactttc ctgtgcattt 2100 45 aagacagaaa accaaactcg ccaggtggta tgtgaccttg gaaacccaat gaaggctgga 2160 acticaactict tagetggtet tegetteagt gtgcaccage agtcagagat ggatactict 2220 gtgaaatttg acttacaaat ccaaagctca aatctatttg acaaagtaag cccagttgta 2280 totcacaaag tigatotigo tgittiagot goagitgaga taagaggagi otogagicot 2340 gatcatatct ttcttccgat tccaaactgg gagcacaagg agaaccctga gactgaagaa 2400 50 gatgttgggc cagttgttca gcacatctat gagctgagaa acaatggtcc aagttcattc 2460 agcaaggcaa tgctccatct tcagtggcct tacaaatata ataataacac tctgttgtat 2520 atccttcatt atgatattga tggaccaatg aactgcactt cagatatgga gatcaaccct 2580 ttgagaatta agateteate tttgcagaca actgagagaga atgacacggt tgccgggcaa 2640 ggtgageggg accateteat cactaagegg gatettgeec teagtgaagg agatatteac 2700 55 actitigggtt gtggagttgc tcagtgcttg aagattgtct gccaagttgg gagattagac 2760 agaggaaaga gtgcaatctt gtacgtaaag tcattactgt ggactgagac ttttatgaat 2820 aaagaaaatc agaatcattc ctattctctg aagtcgtctg cttcatttaa tgtcatagag 2880 tttccttata agaatcttcc aattgaggat atcaccaact ccacattggt taccactaat 2940 gtcacctggg gcattcagcc agcgcccatq cctqtqcctg tgtgggtgat cattttagca 3000 60 gttctagcag gattgttgct actggctgtt ttggtatttg taatgtacag gatgggcttt 3060

tttaaacggg tccggccacc tcaagaagaa caagaaaggg agcagcttca acctcatgaa 3120

3147

aatggtgaag gaaactcaga aacttaa

```
<210> 13
     <211> 402
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> CaSm (cancer associated SM-like oncogene)
10
     <310> AF000177
     <400> 13
     atgaactata tgcctggcac cgccagcctc atcgaggaca ttgacaaaaa gcacttggtt 60
     ctgcttcgag atggaaggac acttataggc tttttaagaa gcattgatca atttgcaaac 120
15
     ttagtgctac atcagactgt ggagcgtatt catgtgggca aaaaatacgg tgatattcct 180
     cgagggattt ttgtggtcag aggagaaaat gtggtcctac taggagaaat agacttggaa 240
     aaggagagtg acacaccct ccagcaagta tccattgaag aaattctaga agaacaaagg 300
     gtggaacagc agaccaagct ggaagcagag aagttgaaag tgcaggccct gaaggaccga 360
     ggtctttcca ttcctcgagc agatactctt gatgagtact aa
20
     <210> 14
     <211> 1923
     <212> DNA
25
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> c-mvb
     <310> NM005375
30
     <400> 14
     atggcccqaa qaccccgqca caqcatatat aqcaqtqacg aggatqatqa qqactttgag 60
     atgigtgacc atgactatga tgggctgctt cccaagtctg gaaagcgtca cttggggaaa 120
     acaaggtgga cccgggaaga ggatgaaaaa ctgaagaagc tggtggaaca gaatggaaca 180
35
     gatgactgga aagttattgc caattatctc ccgaatcgaa cagatgtgca gtgccagcac 240
     cgatggcaga aagtactaaa ccctgagctc atcaagggtc cttggaccaa agaagaagat 300
     cagagagtga tagagcttgt acagaaatac ggtccgaaac gttggtctgt tattgccaag 360
     cacttaaagg ggagaattgg aaaacaatgt agggagaggt ggcataacca cttgaatcca 420
     gaagttaaga aaacctcctg gacagaagag gaagacagaa ttatttacca ggcacacaag 480
40
     agactgggga acagatgggc agaaatcgca aagctactgc ctggacgaac tgataatgct 540
     atcaagaacc actggaattc tacaatgcgt cggaaggtcg aacaggaagg ttatctgcag 600
     gagtetteaa aagceageea geeageagtg geeacaaget tecagaagaa eagteatttg 660 atgggttttg etcaggetee geetacaget caacteeetg ceactggeea geecactgtt 720
     aacaacgact attectatta ccacatttet gaagcacaaa atgtetecag teatgtteca 780
45
     taccetgtag egttacatgt aaatatagte aatgteete agecagetge egcagecatt 840
     cagagacact ataatgatga agaccctgag aaggaaaagc gaataaagga attagaattg 900
     ctcctaatgt caaccgagaa tgagctaaaa qgacagcagg tgctaccaac acagaaccac 960
     acatgcaget acccegggtg gcacagcacc accattgceg accacaccag acctcatgga 1020
     gacagtgcac ctgtttcctg tttgggagaa caccactcca ctccatctct gccagcggat 1080
50
     cctooctccc tacctqaaqa aagcgcctcg ccaqcaaqqt qcatqatcqt ccaccaqqqc 1140
     accatteteg ataatgttaa qaactetta qaattteeaq aaacacteea atttataqat 1200
     tetttettaa acaetteeag taaccatqaa aacteagaet tggaaatgee ttetttaact 1260
     tocaccece teatiggica caaattgact gitacaacac catticatag agaccagact 1320
     gtgaaaactc aaaaggaaaa tactgttttt agaaccccag ctatcaaaag gtcaatctta 1380
55
     ganagetete caagaactee tacaccatte anacatgeae ttgeageten aganattann 1440
     tacggteccc tgaagatgct acctcagaca cectetcate tagtagaaga tetgeaggat 1500
     qtgatcaaac aggaatctga tqaatctqqa tttgttgctg agtttcaaqa aaatqqacca 1560
     cccttactga agaaaatcaa acaagaggtg gaatctccaa Ctgataaatc aggaaacttc 1620
     ttotgotcac accactggga aggggacagt ctgaataccc aactgttcac gcagacctcg 1680
60
     cetotocoag atgeacegaa tattettaca ageteegttt taatggcace ageateagaa 1740
     gatgaagaca atgtteteaa ageatttaca gtaeetaaaa acaggteeet ggegageee 1800
     ttgcagcctt gtagcagtac ctgggaacct gcatcctgtg gaaagatgga ggagcagatg 1860
```

WO 02/055693 PCT/EP02/00152

```
acatetteca gteaageteg taaataegtg aatgeattet eageeeggae getggteatg 1920
     <210> 15
     <211> 544
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
10
     <300>
     <302> c-myc
     <310> J00120
     <400> 15
     gacccccgag ctgtgctgct cgcggccgcc accgccgggc cccggccgtc cctggctccc 60
     ctcctgcctc gagaagggca gggcttctca gaggcttggc gggaaaaaga acggagggag 120
     ggatcgcgct gagtataaaa gccggttttc ggggctttat ctaactcgct gtagtaattc 180
     cagcgagagg cagagggagc gagcgggcgg ccggctaggg tggaagagcc gggcgagcag 240
     agetgegetg egggegteet gggaagggag atceggageg aataggggge ttegeetetg 300
20
     goccagoot coogetgate ecceagocag eggteegeaa coettgeege atecaegaaa 360
     ctttgcccat agcageggg gggcactttg cactggaact tacaacacce gagcaaggac 420
     gegactetee egacgeggg aggetattet geceatttgg ggacacttee eegecgetge 480
     caggaccege ttetetgaaa ggeteteett geagetgett agaegetgga ttittttegg 540
25
     <210> 16
     <211> 618
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
30
     <300>
     <302> ephrin-A1
     <310> NM004428
35
     <400> 16
     atggagttcc tctgggcccc tctcttgggt ctgtgctgca gtctggccgc tgctgatcgc 60
     cacaccgtct totggaacag ttcaaatccc aagttccgga atgaggacta caccatacat 120
     gtgcagctga atgactacgt ggacatcatc tgtccgcact atgaagatca ctctgtggca 180
40
    gacgotgoca tggagoagta catactgtac ctggtggago atgaggagta ccagotgtgc 240
     cagecceagt ccaaggacca agteegetgg cagtgcaacc ggeccagtge caagcatgge 300
     coggagaagc tgtctgagaa gttccagcgc ttcacacctt tcaccctggg caaggagttc 360
     aaagaaggac acagctacta ctacatctcc aaacccatcc accagcatga agaccgctgc 420
     ttgaggttga aggtgactgt cagtggcaaa atcactcaca gtcctcaggc ccatgtcaat 480
45
     ccacaggaga agagacttgc agcagatgac ccagaggtgc gggttctaca tagcatcggt 540
     cacagingty coccaegest citeseast georgacty tretrettet tocacticity 600
     ctgctgcaaa ccccgtga
50
     <210> 17
     <211> 642
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
55
     <400> 17
     atggcgcccg cgcagcgccc gctgctcccg ctgctgctcc tgctgttacc gctgccgccg 60
     cogecetteg egegegega ggaegeegee egegeeaact eggaeegeta egeegtetae 120
     tggaaccgca gcaaccccag gttccacgca ggcgcggggg acgacggcgg gggctacacg 180
     gtggaggtga gcatcaatga ctacctggac atctactgcc cgcactatgg ggcgccgctg 240
     cogcoggoog agogoatgga goactacgtg ctgtacatgg toaacggoga gggccacgcc 300
     tectgegace accgccageg eggetteaag egetgggagt geaaceggee egeggegeec 360
     ggggggccgc tcaagttotc ggagaagttc cagctottca cgcccttotc cctgggcttc 420
```

15/95

```
gagtteegge ceggecaega gtattactae atetetgeca egecteecaa tgetgtggae 480
     cggccctgcc tgcgactgaa ggtgtacgtg cggccgacca acgagaccct gtacgaggct 540
     cctgagccca tcttcaccag caataactcg tgtagcagcc cgggcggctg ccgcctcttc 600
    ctcagcacca tecceqtget etggaccete etgggtteet ag
 5
     <210> 18
     <211> 717
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> ephrin-A3
     <310> XM001787
15
     <400> 18
     atggeggegg etecgetget getgetgetg etgetegtge eegtgeeget getgeegetg 60
     ctggcccaag ggcccggagg ggcgctggga aaccggcatg cggtgtactg gaacagctcc 120
     aaccagcacc tgcggcgaga gggctacacc gtgcaggtga acgtgaacga ctatctggat 180
20
     atttactgcc cgcactacaa cagctcgggg gtgggccccg gggcgggacc ggggcccgga 240
     ggcggggcag agcagtacgt gctgtacatg gtgagccgca acggctaccg cacctgcaac 300
     gccagccagg gcttcaagcg ctgggagtgc aaccggccgc acgccccgca cagccccatc 360
     aagttetegg agaagtteea gegetacage geettetete tgggetacga gttecaegee 420
     ggccacgagt actactacat otccacgoo actcacaacc tgcactggaa gtgtctgagg 480
25
     atgaaggtgt tegtetgetg egectecaca tegcacteeg gggagaagee ggteeccact 540
     ctccccagt tcaccatggg ccccaatatg aagatcaacg tgctggaaga ctttgaggga 600
     gagaaccete aggtgeecaa gettgagaag agcateageg ggaccagece caaacgggaa 660
     cacetgeece tggeegtggg categeette tteeteatga egttettgge eteetag
30
     <210> 19
     <211> 606
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
35
     <300>
     <302> ephrin-A3
     <310> XM001784
40
    <400> 19
     atgoggotge tgeccetget geggaetgte etetgggeeg egtteetegg eteccetetg 60
     egeggggget ceagesteeg ceacgtagte tactggaact ceagtaacce caggttgett 120
     cgaggagacg ccgtggtgga gctgggcctc aacgattacc tagacattgt ctgccccac 180
     tacgaaggcc cagggccccc tgagggcccc gagacgtttg ctttgtacat ggtggactgg 240
45
     ccaggotatg agtoctgcca ggcagagggc ccccgggcct acaagcgctg ggtgtgctcc 300
     ctgecetttg gecatgttea atteteagag aagatteage getteacace ettetecete 360
     ggetttgagt tettacetgg agagaettae tactacatet eggtgeecae tecagagagt 420
     tetggecagt gettgagget ceaggtgtet gtetgetgea aggagaggaa gtetgagtea 480
     geceateetg ttgggagee tggagagagt ggcacateag ggtggegagg gggggacaet 540
50
   cccagococc totgtotott gotattactg otgottotga ttottogtot totgogaatt 600
     ctgtga
     <210> 20
55
     <211> 687
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
60
     <302> ephrin-A5
     <310> NM001962
```

| 25 | 100/7 | bCL/Eb0 | | \$6/91 | | | E69550/70 OM |
|----|------------|------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------------------|-------------------------|--------------|
| (| 780 750 | сердардер сердардер | ссевствень городивания | дагдгогдга сдогасдогд | gacgctggtg cgtcgccgac ctaccatat | sdsddddda dccccssddc | cccsgarrcc |

дасдваваед садсвовае всевадавта ссевасодос гтградсват сстастать еео oragasatt cattagaace ageagatgac accotacatg agteageega geesteege 900 seasegot gradatad taragurgut catgatogig tittogatgt taacgacaaa 540

rordossico cadatastug aagaagutoo tutotasago toasagutott tutugagacoa 480 recected treeters arrigante aggeragged gagaatatt ctacatete 420 designated discreases tocasating codergasds effectives attended 360 arguedes and agentation of the contract of the rrordocore sorgraddy orocdroccy daydyraady ordadodora rdroccrac N40

489

ficacttcag ccagogacgt ttggagctat gggatcgtca tgtgggaagt catgtcattt 2460 госреддава давадарсс рардаварда эсадорось задосярсдо срессдовад 5400 reconserred decrered eracered dardasace eagareers eracaceage 2340 draceredad scordacad reddescar cradrosecs drescordar dracedard \$580

adadocedes tarcecter treedreed dretteres sasadedree cadeated 600 дзадгоадда догогодого тогьастодо васодотьсь асогодоть голодаться 540 ನಿಂದನಿಂತನೆಕ್ಕಾನೆ ಅನೇವಿರ್ನಾರ್ಯ ಎಂತನಿನಿಧನಿನಿನ ಕ್ಷಾನ್ ನಿರ್ದಿನಿಸಲಾಗಿ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷ್ಣ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷಿನ್ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷಿಸ್ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷಿಸ್ ಕ್ಷಾನ್ ಕ್ಷಿಸ್ ಕ arrecesed agaagreage ctretggter gaggeeeer aceteaagt agaeacaat 420

> <SIS> DNY 9962 <TT2> TZ <OTZ>

ссоседдодя гдограрда аргагад

SI

O.T.

S

suardes owoH <FTZ>

<400> ST. 20

asidicocad darcordosa ddadacorio ascredare acraedadac egaciorge asi adddcccerc descreese sasderdac rrescratas asserbasa esdccreec 300 rgcaargiot togagoocaa coagaacaat tggotgotoa coacottoat caacoggogg 240 97 ವಿರ್ವಧಿನಿಕೆತ್ತು ಕಾರ್ಲಂತಿರಲ್ಲಿ ಆಕರಣಕ್ಕೆ ಕಾರ್ಲಂತ ಆಕರಣಕ್ಕೆ ಪ್ರಕ್ರೀ ಕಾರ್ಲಂತ ಕಾರ್ಲಂ ತಂಡ್ಲೇಕ್ಕಾಡಿಡಿ ತಂತ್ರಂತಾಡಿತದ ಡಿಡ್ಡೇತ್ರದೇಶ ಡೆತಡಿಂದಡಿದಿಂದ ಕಿರ್ದಾದಿಂದಿದ್ದರ 130 атодосостда аттатостог астдотосто отодотого оздеддостдо дагоддаядая 60

confacedor tigacatora ggocatorat ggagiotoca graagagion ottococcea 1260 considered radiacorage adagraced drerester desdecrard adecesses IX00 явяявалась аддоядяеса соддядорда россодорда водясяярдь адабррада 1140 OF agogiccoat caggiccocg caatgitate tocatogica atgagacgic catcattorg 1020 rdoscordro ddscodders rrscodedod dscrirdsco crocedesdr ddosrdoscr derdardder dereceard coerceae ageegeree ergeagage greeceare 900 condendered dodeddospd ceeddospdde cerposeddo cedoceddee 840 98 висададанга адамира адедосриги адасандам остасивадос гадорирама дво dereddddes espdespee essedesdad dssdpddsed pdeecspees serepsepe 150 casaattig cagigiticc agagactaig acaggggcag agagcacat toigigati 660

crastracta dorodacedo adocadador architecarra racorrador adoceroror reso ardractec agactetgae tgacgatgat tacaagteag agetgaggga geagetgee 1620 areratada recedação paccadescr arracedas ecadeseder ceardaceed TREO росгосарда соводается двосвясься доваддярра врададордод досрадовра троо аатудосьгся гостудають градайсову тастатура адуансяся гуаргиска 1440 caccaadica digiccactat gaggageatc acctigicat ggccacagcc ggagcacc 1380 esdesedict chicasest escensas cascosco cotocacost tocatoaty

cosddosags dddssercre cdrddcosrc sadscoctgs addosddss crogdsag 1980 яграмада ромгододо мадададерг адмамарар момададада гргаммора 1920 daddarccca acgaegorgr codddagrer gocaaggaga regargear recruigaaa 1860 ograsordes eddecdadd ereceaddd abgaadach acaregaeee erecattat 1800 scolocides dosadassed adopteredo sesdadacid rapsosods resdoroced 1740 09

cedodicada ecrirorded raedacaded ercepadado edirodecos rocresosio 2040

яградосрад вадарарада свосвядай садосрарся граговово врадосета 2100

оградаваря госроядова серодорась адовравар восродорая десная 2220 dagaatgggtg cattggatte tttecteagg caaatgacg ggcagtteac cgtgatecag 2160

| 00/2 | 222266222 | กากากกกก | вавассагаа | วาววดีขวยขว | ออาตะอดิออา | กิรกรรรกิจเกิด | |
|------|-------------|--------------------|-------------------------|---|------------------------|------------------|-----|
| 0000 | Caacacacta | accesserate and a | cccaagttcg | 66cogcogg | Sagadagaga | 2662262286 | |
| 0862 | คาวด้าะวาวะ | POOROGIOOO | raccoasaca | дессягддае | Эдседссясс | caggactate | 0.9 |
| | | | sccssccsdd | | | | 0.5 |
| | | | ядс _г ясдася | | | | |
| | | | сасрадисяа | | | | |
| | | | срядвадачед | | | | |
| | | | sacatoctog | | | | 99 |
| 3220 | дасядясярд | гдзэдгэссг | desdecades | гсдадастс | гадасягасг | эгссэдсгаа | |
| STED | drrcscagre | всдасдадся | срасадавяя | darcccccc | σεβασεσαε | ffcatggaga | |
| | | | вададсясяс | | | | |
| 20€0 | cdsccstccc | гааассяагг | geeteeatea | cccagacas | accadascr _F | asassacaac | |
| 1980 | dddcrscscd | cdcccssdcc | dccsccssds | datettetg | dcssdsdsds | ssgctgccag | 09 |
| 1920 | гадосяссра | вадрорадова | araccadad | caasacsaaa | эдсэддрар | драваварра | |
| T860 | αντοροςταρ | аддаватсда | дядррадсся | ನಿನ್ನಿ ಆರ್ಡಿಕ್ಕಿ ನಿನ್ನೆ ನಿನ್ನೆ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣಣ್ಣ ಪ್ರಕ್ಷಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣಣ | вссссявсдя | ಶರ್ಮಕ್ಷದಾಡಿಕಡಿಡಿ | |
| 1800 | cdatcctttc | адатстасат | ссяддсярдя | ccacatgacc | acaccagtgg | ccdcsscscc | |
| 074T | сясддясяяд | scrcddsdrs | asacaracra | 90000000 | рагарада | ategecateg | |
| | | | αλοοράλορ | | | | 97 |
| 1620 | ссяддядяяд | ядясяядся р | ರ್ಡಿಡಿತಿಕ್ಕ | сатдасадаа | acttccagac | aacsaaseaf | |
| 09ST | ರೋಧ್ಯಕ್ಷಕ್ಕ | сяддорясдд | cacsccaraa | daracadacs | atgtetteea | ddcdccsrcr | |
| OOST | ccfcaaagcc | ccapacadaa | высысданся | выдоссовос | садссатава | расвасдося | |
| OPPT | дараздадад | асдадаядда | cedcageace | адворядава | ασαραστασρ | csdcccsstd | |
| 1380 | ccsdccsdsc | ραροαραίο | agcattaccc | свеседрадые | 9ddfdgdccd | atcatgcatc | 0₽ |
| | aacsafaccc | cagetecate | вссвассвад | daacatcacc | ρεσορορίας | redecresar | |
| | | | ರ್ನಿಕಿತ್ತಾಂತಿಕಂಡ | | | | |
| 1200 | cccdccddcc | асатсадтда | ccacgcattt | ccfdsccdsd | ಡಿಂದ್ ಕೊಂದ್ರಕ್ಕ | racgeaceae | |
| OPTT | свасдевед | dccddddg | decedesece | 3886cc3888£ | αςςαςααςς | atctgcaaga | |
| 1080 | огасаасаго | задяссредр | ನಿಕ್ಕಾಡಿದ್ದಾರಿಕ | ccacarccc | darccccccc | асдосадаядс | 32 |
| | | | агдагресся | | | | |
| | | | ಶನಿಶನಿದಶನಿಶದದ | | | | |
| 0.06 | rassadaacc | ддяссясьь | атсаасадсс | ccsctgtccc | aggcctgtac | cssddddsrd | |
| 0.58 | сявдассявс | сгадаяссс | darrarcarr | carcacas | адаасддсас | deddccdrrd | |
| 08/ | эдсяддсгс | дсягдгдсяя | атсадасаст | accaacacc | ಶಂಡಿತಂಡಿತಕ್ಕಿತ | гагяясадаа | 3.0 |
| | | | daagagagaga | | | | |
| | | | crarcadada | | | | |
| 009 | ccccdcscc | sccdcssdrg | τοττοτέτες | csrcaccara | destarceer | rsraacaacr | |
| | | | caceacaac | | | | |
| | | | дусседдара | | | | 52 |
| | | | асададавсс | | | | |
| | | | гразавар | | | | |
| | | | аадстстедд | | | | |
| 240 | racceggege | ддяссяядся | засъддскас | ggdccgdggc | carragage | дедедсяясд | |
| | | | дадаясасда | | | | 20 |
| | | | асгаяасгаа | | | | |
| | | | οραορασε | | | | |
| | | | | | | < 000> | |
| | | | | | | | |
| | | | | | suəțdes | <zi3> Homo</zi3> | ST |
| | | | | | | <sis> DNA</sis> | |
| | | | | | | <211> 3168 | |
| | | | | | | <510> 55 | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | OT |
| 5562 | | | | | сясдя | асадсяярда | ٠. |
| | reagreacea | гссядягаяд | гсгягдядда | cagcattcat | | | |
| | | | сросрадая | | | | |
| | | | адсттостся | | | | |
| | | | асудсется | | | | 9 |
| | | | агадсяясся | | | | - |
| | | | гггдсадачды | | | | |
| | | | дседсество | | | | |
| 2520 | casacsaasc | teaatgeeat | саадатдеса | сасдессаас | ссгастадава | ನಿನಿಕನಿಕನಿಕರಿಕ | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

13/62 AO 07/022693 BCAT/ED07/00127

| 00/2 | SanaSaan SS | ageceereer | าหาวก็วหาก็ก็ | 1216222262 | 6maa6aamaa | 662200062 | |
|---------|-----------------|---|---------------|------------|-------------------|-----------------|-----|
| | | ageteateeg | | | | | |
| 0552 | angecange | Bofaffffaca | асдесадаес | gcaccagcc | ccacageass | эгддэссдес | 0.9 |
| | | attaccggct | | | | | 0,5 |
| | | scaasaaca | | | | | |
| 3400 | racradidar | адтсаастс | достасодда | вдаддесяся | darcedcccc | cccarccdcr | |
| 3 € 0.0 | садачедые | 3FFCCCF333 | асстасасса | creedatect | saascacc | ббдэээдэбэ | |
| | | тсгсядяст | | | | | 99 |
| 2280 | cascordace | scaracea | дэдэгдээсг | draccrdrcc | ссадсясдяя | адсяграсра | |
| 2220 | caractacaa | saccaacaa | всддреврес | гааасяагрс | адсроизодя | recttectee | |
| SIEO | сдесерддие | садаяяясса | вседадееся | гасдатсете | арсадассядр | дравссваяв | |
| SIOO | сдяддасада | rsatccggct | сяссссяяся | tcagtttgat | ccstcst333 | 9aca9aaccr | |
| | | ನಿಕ್ಕಿ ಆಕ್ಕಿ ನಿರ್ಣಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ್ಕಿಸಿಕ್ | | | | | 09 |
| 1980 | ccaraaaaça | sacctaacca | cdactgaaac | araccaraar | седадаява | ассававая | |
| T920 | адрадевар | aga tegagga | rccrdcdrcs | dategaegtg | гдассваддв | ағғсааазғағ | |
| | | scasaasccc | | | | | |
| | | caassascr | | | | | |
| | | гсдрадрсяр | | | | | S₽ |
| 089T | τασασταστα | ಶ ಡಿಡಿಶಡಿಂಕ | сядсядсясс | crcradaacc | ағаядағаа | дядяссясяя | |
| | | всядседесе | | | | | |
| J260 | ccdccstdcd | aacccascac | dscadacttc | caracracra | адардаворо | arasceages | |
| JEOO | caccccccc | acasaaacst | rrragagaga | дасдвадсво | гадассва | adagtcatcc | |
| | | csccccsgs | | | | | 0 Đ |
| | | crassaracc | | | | | |
| | | sasaccc _f c _f | | | | | |
| | | асседседдс | | | | | |
| | | acaacgtgga | | | | | |
| | | atgtcatctg | | | | | 38 |
| 1080 | caraçaaraç | састдатсст | аасдааассс | ctccaatgtg | ನಿಶದಿಕ್ಕದ್ಕಿದಿತ್ಕ | tetecacece | |
| TOSO | caccgtgcca | агассгагис | гсгасааяся | agacteggae | tctaccgtgc | cacaataact | |
| | | ccdccsdcst | | | | | |
| | | cassacsaaa | | | | | |
| | | dccstgadcc | | | | | 3.0 |
| | | tetactgcaa | | | | | |
| | | tagteattge | | | | | |
| | | ссяссяссдс | | | | | |
| | | ಶನಿರಿಕಂದಶನಿನಿನ | | | | | |
| 0⊅⊊ | | тсаасассаа | | | | | 25 |
| 08₽ | ggacaccatt | ಕಲ್ಪಕ್ಷಕ್ಷ | gagaacccct | crrcradara | cctccccc | gragecteag | |
| 450 | tgacagcgat | астасдаддс | aacctcttct | adagaccttc | gctcctgcaa | popoptabas | |
| 09€ | cagcatcccc | ардасрасвя | trasatga | ggagctcaag | addrctacgt | datgtgcagc | |
| 300 | ೧೯ಡಿಡಿಂಡಿಡಿಂಡಿಡ | cadaaarcsr | tggettegea | ccagaacaac | gegagteaag | tgtaatgtgc | |
| 5₹0 | ataccaggtg | ccatccgcac | gccatgaatc | ctacgatgag | aggtgagtgg | dadradassa | 20 |
| 780 | tecagaaagt | ddacatctca | dagttggcgt | ggtaacatct | acacaaaatg | accctcatgg | |
| | | accadaac | | | | | |
| 09 | accactactc | caaaaceree | tegeegeege | ದಿಂದದಿಂದದಿ | ದಾರವಾದವಾದ | | |
| | | | | | | <400 > 33 | |
| | | | | | | | 91 |
| | | | | | ansiqua | <213> Homo | |
| | | | | | | ANG <sis></sis> | |
| | | | | | | <5117 S884 | |
| | | | | | | <sio> S3</sio> | |
| | | | | | | | OΤ |
| | | | | | | cc c | |
| 89TE | | | | aagcaatgac | | | |
| 3750 | aatattttt | авасасавд | addddacada | agatectaga | aaaagaaaac | ddgatdddaa | |
| 090€ | Pasasasasa | сяявсдяедд | acatqcaact | Caccaadaa | cacqaqaqq | cddcdccsac | _ |
| | | adaccscada | | | | | 9 |
| | | дасадасася | | | | | |
| | | реседдетад | | | | | |
| | | tegecaatge | | | | | |
| 0972 | ddfaascasa | дстттав | Spectage | Caccatconn | tactaascra | aacctaccac | |
| | | | | | | | |

| | 9959355990 | |
|--|------------|--|
| | | |
| | | |
| | \$6/61 | |

засварярсс вадасвраса асрасваята высованово рассраров адрорав soddosdasa scordorood rarradddaro socorddood doosoosdas dasdaroord Nath 088 gteccagatt acacaacett cac 0.7.8

ತರುವುದರಿಕಾರದ ಕರ್ಮದಂದಿತ್ತದ ಅಂದರಿತ್ರವಾದ ವಿಕ್ಷದಂದರಿಗಳು ತರುವುದಿಕ್ಕರ ವಿರಾಧಕ್ಷಿಗಳು cedddidcar dcerddcar darercard cecararar eagesedra adacadara dicaagacgo tgogrotggg acogotoago aaggotggot totacotggo otosagaa ರ್ಷಿಡಿದಿಂದರಿಂದರಿ ತರಿಂತ್ರಂಭಂತರ ಅಂದರಿಕಾರಿಯ ಅರ್ಥಿಯ ಕಾರ್ಯಕ್ಷಣಗಳು 0.7 ರ್ವಚಾರಗಿರುವ ರವಿರಂದರಿಂದರ ಅಂಪರ್ಕಾರಿಗೆ ಕುರುವಾಗಿದ್ದರು ಕುರುವಾಗಿದ್ದರು ಕಿನ್ನು ೦೦೯೦ರೆನಿನೆಂಗರ ನಿರೇಕರ್ಯದಂಗಿ ಆತನಿಕ್ಕಾರಿ ಕಾರ್ಯಕ್ಷಣಗಳು ಕ್ಷಾಣಕ್ಕಾರಿಕ ನಿರಾಣಕ್ಷಣಗಳು ಂಡಿದಿದಿದಿಂದರ ೯೦೦ಇಂದ್ರಿದ್ದಿಕ ರವಿಂದಿಕ್ಕಾರ ರವಿಂಗ್ರಾರ್ಥ ಕ್ಷಣ್ಣಂದಿಕ್ಕಾರಿ ೧೯೯೩ ಕ್ಷಣ್ಣಂದಿ ತಿರಿದಿ дардачара часарассо ададсачадос счорадорго десчадарра даросочена удо сядрадавада висравасад сорадврая двисядсяся додрасася сресавадра 180 9T ссдаяская вассддавае сдостдаестд вадсдддеда сагсососов ддеддасддд 120 ಇಳಡಿಕೊಂಡಿಂದ ಅವರಿಕೊಂಡಿಂದ ಕಂಡು ಕಂಡು ಕಂಡು ಕಂಡು ಕರ್ಮ ಕರ್ಮಕ್ಷಣಗಳ ಕರ್ಮಕ್ಷಣಗಳ ಕರ್ಮಕ್ಷಣಗಳ 7Z <007> <SI3> HOWO asprens ΩТ <SIS> DNW ₱96Z <TTZ>

72 <0T2>

дсядогдзяда ддяясяссяя дгдосодядос гдгдосояда довосгрсяя дососрдгоя 840 daddarddcc adrdddccda acadccddrc acdddcrdca dcrdrdcrcc gdddrrcdag 780

ddredcidcd rddredderda carcecedec corddecede decesedec rescraced

сваягорога ординавания догосдинго данароного радодадния 2880 spaddssds sodssdccod pppcdcsdcc dopddcppd dopcopped dopddpcsdc N8ND cadegdasag creactacte agettttgge tetgtgggeg agtggetteg ggceateaaa 2760 ссейссяйсь гоминатой доссейдия инграсидом сегоновос гогосейдис 2700 oddyspacec daccocacp coccedara areacacco pagesyasp aspecadas News codeceded serdrees erecrees esdereside rddserdrid desdsssdse 2880 гастаддася гдадскатся ддасдгдатс магдссаттд масаддаста ссддстдсс 2520 sadatrocca toogatgas tgococggag goattgoot tooggaagut cactroogos 2400 criticocdar footddadda daacroridd darcocacor acaedadore cordddadda 2340 orddordord dossosrach sarassada ssacradror dossadrar rasarridae 2280 09 cracadades redeceredad estacadese cracadeses cosecases zzzo сгадастост гостасадот вамодасада садтромод гомгосадог сатададсята 2160 adcarades conscaour accodicata arroracad adricatada assegges 2100 ರ್ಥ್ಯದ್ದಿರುವರಿಂದ ಪಡಿದಿಂದಂದರೂ ದಾರವಿರಿದಂತರ ಗ್ರಾಂತಿಪಡಿಯ ನಂತರ ಕಾರ್ಯವಾಗಿ ಪಡಿದಿಂದಂತರ ಸಂಪ್ರಾಂತಿಪಡಿಯ ಸಂಪ್ರತಿಪಡಿಯ ಸಂಪ್ರತಿಪಡೆಯ ಸಂಪ್ರತಿಸಿ ಸಿದಿಸಿ ಸಿದಿ дададсей садсичесия диссердия дарадасии садидадся додобра додобра та ರ್ಇದರಿಗೆ ಪ್ರತಿಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ತಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿಕ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರ дадастатая дадаатттас вавададать дагатогост водговада твео tatotoatog gacatggtac taaggtotac atogacocot teacttatga agacoctaat 1800 cropdoctes ddaedoedad caardddada daadoedaar arroddaeaa acacddaaag spracadas caasaarcar adararaare craarceraa raaresrrar aareacsarar Teen двясяссяся досядасося ворддярдяй ядодядддор ддодддядся досяддосор техо decedered fallacedar sedadodede perdeddeed derecadaes erredeed Teen ತರಂದಿರದಿಂದರಿದ್ದ ೧೦೦೯ರಿತಾರಿತಂ ರ್ವಿಂತರಿತಾತತಂ ಆಧಿಕೆಯಿಂತರಿಯ ನಿನ್ನಾರ್ಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದ ನಿನ್ನಾರಣದ ನಿನ್ನಾರಣದೆಯ ನಿನ್ನಾರಣದ ನಿನ್ನಾರಣ sardadacar dacradscre casdacess recordeds edadacaces addrecossa Tetro cadarasede darectesee esdesderra sacerdacer adderarre coadacsee Tago coattigage etgicaatgi caceactgae egagaggiae etectgeagi gielgacate 1320 acctatacct ttgaggtcac tgcattgaac ggggtatcct ccttagccac ggggcccgtc 1260 ಂದಾರಿದಿರುವಂದ ರಿಚಿತ್ರವಾಗಿತ್ತಿದ್ದ ವಿಶ್ವರಾಗ್ಯ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರತ್ಯ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರಣ ಪ್ರಕ್ರ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ರ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಣ pacedadada decameceda adderectar dedeceraça dadamagen amerinamenta cradasradas dracccccc adsacradar adocdsasad socrescors caccoccac TOBO 3.0 secrete effeddefee geggagegig giffecedge tgaaeggete efecetgaa 1020 მაის განები განე даядаядадаг согдосадос агдоссадос загадосаст ставсассат гудагогдос 900

₹962 ರಿಡಿಳಡೆಡಿಳಾದರಿದೆ ದಾದಾರವಾಗ್ರತ ರಾಡಿಳ storigaces didicosdes estassator esadonssac edadesseco addinadas 2940 09

| 5 | <210> 25 <221> 1041 <212> NNA <213> Homo sapiens |
|----|--|
| 10 | <pre><300> <302> ephrin-B1 <310> NM004429</pre> |
| 15 | <400> 25 atggcttggc ctgggcagcg ttggctcggc aagtggcttg tggcgatggt cgtgtgggc 60 ctgtgccagc tcgccacacc gctggccaag aacctggagc cggtatcctg gagctccctc 120 aaccccaagt tcctgagtg gaagggctg gtgatctatc cgaaaattgg agacaagctg 180 gcactcatct gccccgagc agaagcagg cggccctatg agtactaca gctgtacctg 240 gtgcggcctg agcaggcagc tcctgtagc acagttctcg acccaacgt gttggtcacc 300 tgcaattactc agccccaaga agaagcagt tcctgtagc acagttctcg acccaacgt gttggtcacc 300 tgcaattagc cagagcaga ataaccttt accatcaagt tccaqaqatt cagccccaac 360 |
| 20 | taratyggóc tggagttóma gaaggaccat gattactaca ttacitcaac atcomatga 420 ga agoctgyagg ggitggaama coggagaggg ggitgtgitgoc gacacogaca catgaagatc 480 atcatgaagg ttiggacaaga toccaatgot gitgacgoctg agocagotgac taccaagogg 540 cocagocaagg agocagaca cacigicaag atgococaca agoccoctog tagtogggg 600 |
| 25 | tcoctgggtg actctgatgg caagcatgag actgtgaacc aggaagagaa gagtggcca 660 ggtgcaagtg ggggcagaag cggggaacct gatggcttct tcaactccaa ggtggcattg 720 ttogcggctg tcggtcatc ttoctgctca tcatcatctt cctgacggt 780 ctactactga agctacgcag cggcaccgc aagcacacac acgacggcgg ggctgccctc 840 tcgctcagta cctggccag tccaaggg ggcatggca cagcgggca cgagcgcag cgagtgccatc 840 tcgctcagta cctggccag tccaaggg ggcatggca aagcgggca cgagcacgag 900 |
| 30 | gacatcatca ttoccttacg gactacagag aacaactact gcoccacta tgagaaggtg 960 agtggggact acgggcaccc tgtctacatc gtccaagaga tgccgccca gagcccggcg 102 aacaatctact acaaggtctg a 104 |
| 35 | <210> 26 <221> 1002 <212> DNA <213> Homo sapiens |
| | <300> |
| 40 | <400> 26 atggotgtga gaagggacto ogtgtggaag tactgotggg gtgttttgat ggttttatgc 60 agaactgoga tttocaaato gatagtttta gagoctatot attggaatto otogaactoo 120 |
| 45 | aaatttotac otugacaag actugutacta tacocacaga taggagacaa attugatatt 180 atttigocoa aautugactot taaaactijt gocoagtatig aatattataa agtittattatig 240 gitigataaag accaagcaga cagatugcact attaagaagg aaaatacocc totocicaac 300 bijugocaaac oagaccaaga tatcaaattic accatcaagt ticaaggaat tagaactaca 360 ototggggto tagaatitica gaagaacaaa gattattaca tatatoctac atcaaatggg 420 totitygagg goctiggataa coaggaagga ggggtyfycc agacaagac catgaagac 480 |
| 50 | ctcatyaaag ttggacaaga tgcaagttot gctggatcaa ccaggaataa agatccaca 540 agacgtccag aactagaaga tggtacaaaat ggaagaagtt cgacaaaaag tccctttgta 600 aaaccaaatc caggttctag cacagacggc aacagcgcg gacattcggg gaacaacatc 660 ctcggttcog aagtgcgctt atttgcaggg attgcttcag gatgactact tctcattgct 720 |
| 55 | atoatcatca cyctygiggi octottycty aagtacogga gyagaacaag gaagcattog 780 cogoagoaca ogaccacyct gicogtcago cacetygoca caccaagog cagogcaac 840 acaacagogt cagagcocag tyacaattata atocogctaa gyactygaga cagogtotto 900 tyocotcact acgagaaggt cagoggogac tacgggcac egggctot ogagcocoga gaacatttac taccaaggtot gaacattac gaccagga acggctot 900 tyocotcact acgagaaggt cagoggogac tacgggcacc oggtytacat cytocaggag 960 atgoccoco agagocogo gaacatttac tacaaggtot ga |
| 60 | <210> 27 <211> 1023 <212> DNA |

```
printifica cggagacae gircaaaa aacaggerer retectacg gaagagaer 1740
cradcossage tectgeactg getgatgage gegtacted tegagetget caggtette 1680
сасвадаес сядадартеда стататься досодовая вооброгод газадая техо
                                                                                                                                                                                                                                           09
ನಿಂದಕವರ್ಯದ ಆರಂಭರಾವರತ ರೋಧಿಕಾರ್ವಿನ ಕಾರೋದ್ಯವಾಗಿ ನಿರ್ದೇಶನಿಕಾಗ ಕಾರ್ಣ
addosossed sacdocacet corosadsac accasassat restorcor adadasacer ISON
drageddor rodraeddd craccadeda edderadapac eccesddeor eradddarec 1440
deddececed ecocodica cordandes orderedae edereddes cocordaes Tann
cogdesdeed dedecaded codddgaga cocogddae cededddda cocogadada
додоядрась сорясоддодь доросьсяма модомордос одордодяда расдарсямо 1260
одосрасос васасрясра доввираса соссранно надвиста радавося тоо
dradadaca refreetada recadace radaracead adacecced eadarrace II40
cracadecar corrected edacecedes adacecedes corrected redadance than
ratoccccag ratacaccas gaccaagcac troctotact cotcaggoga caaggagag 1020
                                                                                                                                                                                                                                           09
  caccageace acqegggece eccateceaca tegeggeeae eacgtecetg ggacaegeet 960
  daagccacct ctttggaggg tgcgctctct ggcacggcc accccaccc atccgtgggc 900
  dodyddydd dodddddad rdocydogy ydrordoodr rdocoyyddyd docyyddodi
   caddoccada scorpadoa, caddaadac addaccacc paddoccadc adcoccadar een
   decacteagg eceggeece gesacatet agiggaecee gaaggeget gggargeaa 600
   ಂಧನಿರ್ಧೆನಿಕೆಂದು ರಂತನೆಂದುವಿಕೆ ರಾಜಂತನಿಕ್ಕಾರಿ ಕೊಂಡಿದಿನಂದು ರಾಜನೆಕ್ಕಾರು ನಿರ್ಧಾಹಿತಿಯ ಕ್ರಾರ್ಥಿಕಿಸಿದ್ದರು ಕ್ರಾರ್ಥಿಕಿಸಿದ
   ordededed fdddedgedg carderdar cycerderdd cyclocded acerdaedg
   sacreccia cossesedar asceaseaes eracadadas acadadacara adaacracra 450
                                                                                                                                                                                                                                           ΩĐ
   Fredederde radredadde cededadde ceeccedrad certerces cracapaed 360
   ardaccoard racracrated acraracard cacadoacar rarrolacra adecoarda
   decderedda adaccacada adaccacaca procedda paraceddaca deeddebaaca deeddacada adaceddacada adaced
   ಂಡಿಂಡಿರೆಡಿಡಿಆಂ ಅಡೆಕಂಡಿರ್ದರ್ಧ ಅಂಡೆಕಾರಿಕೊಂಡಿ ವಿಧಾರ್ತಿಕೊಂಡು ಅಂದಾರ್ಡಿಕೊಂಡಿ ಆರ್ಥಿ
   dracecede pageseste caracadeae cradadacece sadaceaeae acceptant
     erdocadedo creccedera coasaceara cacrecerae racaceaces creccadedo en
                                                                                                                                                                                                       82 <000>>
                                                                                                                                                                                    <310> PE012950
                                                                                                      <205> cetomersee reverse rranscribese
                                                                                                                                                                                                                                           3.0
                                                                                                                                                                       <513> Homo saptens
                                                                                                                                                                                                  <SIS> DNY
                                                                                                                                                                                                <5717> 3336
                                                                                                                                                                                                                                            52
                                                                                                                                                                                                       <5T0> 58
FZOT
0.2
   096 geolocada etacoccos estadenta perococca apoccocca beolacidace
   ರಿಕ್ಕಡಿಕೆಡಿಕ್ಕಡಿಕೆ ಕಿರ್ಯಾಂತಿಕಿಕ ಕಿರ್ನಿಕಿಕಿಕ್ಕೂ ಕಿರ್ನಿಕಿಕಿಕ್ಕಾಗಿ ಕಿರ್ನಿಕಿಕ್ಕಾಗಿ ಕಿರ್ನಿಕಿಕ್ಕಾಗಿ ಕಿರ್ನಿಸಿಕ್ಕಾಗಿ ಕಿ
   ತರ್ವಿದರಿಂದ ರಾವರ್ಡಿಯ ಕ್ಷಾರ್ಥಿಯ ಕ್ಷಾರ್ಥಿಯ ಕ್ಷಣ್ಣ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಯ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಯ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಟ್ ಕ್ಷಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಣಿರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷಿಸ್ಟ್ರಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷ್ಮಾರ್ಥ ಕ್ಷಾರ್ಥ ಕ್ಷಿಸ್ಟ್ರಾರ್ಥ ಕ್ಷಿಸ್ಟ್ರಾರ್ಥ ಕ್ಷಿಸ್ಟ್ರಾರ್ಥ ಕ್ಷಿಸ್ಟ್ರಾರ್ಥ ಕ್
   07/ BioBiloid indepEdicEd BERGORED BERGORED BERGORED BERGORED
                                                                                                                                                                                                                                            SI
   dadaaccego caggeaco caccagoaac goaacceco ggggegorga aggecoccig eeu
   androndess paccardas sagadaccas adagacedaccas sos accadas accadas and
   atgaaggig ttotocgagt gggacaagt coccgaggag gggctgtoco cogaaaacti
   ್ಷಂತಿರ್ವಿಧಿನಿತ ಎಂದರಿನಿಕಡಿದೆ ಎಂದರಿತಿಕಿತಿದ್ದ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗಳು ಕಾರ್ಯಕ್ಷಿಸಿದ್ದ ಕ್ಷಾಂಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗಳು ಕ್ಷಾಂಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಾಂಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ ಕ್ಷಿಸಿ ಎಂದರಿಕ್ಕಾರಿಗೆ
   adoccessic totgggggg ogagetogc togoaceag attactacat cattggcate 420
                                                                                                                                                                                                                                            O.T.
   creaces dragodoco sasocradar creaderes cosfessare cosdasdraf 360
   ctotgccccc gggcccggcc tcotggccct cactcctctc ctaattatga gttctacaag 240
    saarrocada cadadaarda rrarardacra recocresda roddadacca doradaccad Iso
    sraaddcccc cccsrrcrad dccdddddc dracdsdacd dddccracr dcracrada
                                                                                                                                                                                                        47 <00 b>
```

<SI3> HOWO SSDIGUS

| 300 540 780 | 99attoctac cacagcaggt cttccttgt dtacacaett | caacaataga atattctcga ctggggaggg accattatag | gaatated tacatgagga tacatgagga gaagatatte | tettgtgace gaggaceag taaatcatt | | atacagotaa aggaagoagt caagaggagt gtatttgcca | 97 07 |
|------------------------------|--|--|---|---|--|---|----------|
| | | | | | | <210> 29 <211> 567 <212> DNA <213> Homo | 32 |
| 3300 3780 3780 3750 | довасьсося дасядодо эгрестадодо эгрестадо эгре | сатдгатог досессведо до досессведо до досессведо до до до до до до до до до до до до д | sedepasera sedesadas prefecepa prefecepa sedesadas sedesadas sedepasera sedep | ccadadaeca caeccesea desaccesea desaccesea desaccesea desaccesea desaccesea desaccesea | goorguteror padetodgaa adtteggaa actocatoot ctotgocoto gacacogtgt gtoggaagot gcocatooto | atctacaga trecteded gecgecgge gegetgacte aggetgacte acgeagetga | 52 |
| 2820 2820 2820 2820 | 995989059 990555950 0099800059 5050890059 005089 | atggctgcgc tgctggatac tcatggccag tcattgggggt | 92000000 920930000 6909300000 6909390 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 69093990 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 6909390 690930 69090 69090 69000 69000 69000 69000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 60000 | 99tcc9aggt ccct9tagaa attccct9g cagctatgcc gaggaacatg | toaggacot tggtgactt cocacggot gogactacto tcaaggotgg | sesecces codesdeced codesdeced codesdeced codesdeced | 20 |
| 2280 2250 2460 2400 | cctgaatgac ctccacgctg cctgacgctg | agageteete gecaecaege gecaecae gecaece | greatege egetteatge atceegeagg aseasgetgt | 9926263999 9596259999 959625959 959625959 959625959 959625959 959625959 | ctaccttga googctgag gootctcga cotacgtcca cotacgtcca cotacgtcca cotacgtcga cotactgag co | 2008989899 9009908899 9009908909 90089909 | ST |
| 3580 5550 5760 5700 | gegggeceage caegtactge ggccttcaag | raccccages seccccages seccccages | cgcacctcg gcacctca agcatcatca gccatgggc | cesdasadcc captesad captesad caddcccad | tgctcaacta acgatatcca ctgagctgta ggctcacgga atgccgtggt | aracarades ascecacac ascecacac cradaccaa | q |
| T880 T880 | adedecade decapeded decapecas | ccgccctgga tgaacatgga ccgccctggag | accaraca caaccaraa assaccaaaa | 20222299999999999999999999999999999999 | тасавая в тасава в тасавая в тасава в | craccacedes craccacerce adecades | 1 |
| | | | \$6/22 | | | | |

саядаяятьс свянаества аданаядату адсанадату устанавана устанавана 540 тетатерана сатондовка дасвадасья дусутерату высотота тасатыдть 480

L99

0E <000>> <310> YE010232

<5T0> 30

<302> mdx-1 <300>

<213> Homo saptens <211> 3840

гсавадасва адсдедевае саедева

0.9

99

09

BCL/EB05/00125 £69\$\$0/70 OM

| T920 | aaatgcagct | ttgaattaga | ggaaatgaag | gcagacagca | ttgtcacaat | tacttcaaac | |
|---------|-------------------|--------------|--------------------------|---------------|------------|----------------|---|
| 098T | дзяяддсярр | tcatgaaaga | catgatgaac | gaaaggaaat | tcattgtgga | gatgatggag | |
| 0081 | caccaaccc | ctgacgtcat | gttcgtaatg | tttgtctaca | tageteateg | accattgtga | 0 |
| 0 ₹ L T | эдарсада | аддосадава | дорородов | 99ttca999tg | gegaageagt | gacacagasa | |
| 089T | арсядосрра | ತ್ವದ್ವತ್ತದ್ದ | crccrdcrdd | ccccaagatc | гадгродая | desedadece | |
| 029T | gatogcoatt | agaagcagag | ø∂£ ∂∂ £∂∂∂c | agcccagttg | dagagagagg | accctggttg | |
| 09ST | taaatttgac | аасъдссьса | tttatcatga | tgcctatgac | aggaagccaa | aaagctgtca | |
| 00ST | рдадаррдад | tcaccatgga | сардававра | tegetatgge | ctgaaaacat | accacgatag | 9 |
| 0 P P T | sttgtttgcc | аддаясседе | gradraadro | aatcattggt | тестасудуя | aatgtaaggt | |
| 7380 | гаддассара | gacaggatat | agtgttgatg | aggartagtc | accccacaga | aggetetatg | |
| 1350 | асраядасяа | caacagtcca | ನಿನಿನಿ ತ ಳನಿತನಿಂತ | csgtggctgt | raarraass | acggtggccc | |
| TS 0 0 | ರಿತರಿಕೆರಿದಿರಿಂತರೆ | r da a gg ca | ggtctgaacc | gatottgaag | aagaagttaa | ccatctcgaa | |
| | сттсядттвс | | | | | | 0 |
| 0 D T T | грсдаададр | стдасадста | aagecaagta | aattgataat | tettcaagat | gettatgaaa | |
| | явадавався : | | | | | | |
| | астаатт999 | | | | | | |
| 096 | дяссяссерд | tctggtatgg | dararddaar | tgcatcttat | рдордарств | gotgotttog | |
| | тестатаддт | | | | | | 9 |
| 078 | caacaaaat | ttgaaaggta | aagaaagaac | тада ада сва | tgattgcatt | attagaactg | |
| | сссадсядся | | | | | | |
| | ttcatttact | | | | | | |
| 099 | gattttggcc | taacccttgt | ನಿರ್ವಿಧನಿತ ತ ರಿಂ | atttacacgt | ttatagtagg | ttcactgggt | |
| 0.09 | ддсявсяррр | ttcagtcaat | ggaatgttct | тдасазаатт | aaggaattgg | aagattaatg | 0 |
| | tgatgtetee : | | | | | | |
| | всвадвадяря . | | | | | | |
| | cafddcsdcf . | | | | | | |
| | трасадтуда: | | | | | | |
| | татсаатдат: | | | | | | 9 |
| | татсттеся: | | | | | | |
| 087 | tgccatcatc | gaactttggc | асадсадсад | свадстдсяс | астадостав | cactattcaa | |
| 0.21 | ттоватуть | тсадедеае | ааассаастд | ರಿತಕರಿರಿಕಕಿರಿ | aaaaagataa | aataaaagtg | |
| 0.9 | савастувас (| agaactttt | ರ್ವಿತರಿತ | caatggagga | saggggaccg | atggatcttg | |
| | | | | | | | |
| | | | S6/E7 | | | E69\$\$0/70 OM | |
| 25100 | PCT/EP02 | | | | , | 109550/10 UM | |
| | | | | | | | |

egagastra coaragorog recoottett agacagoros casosectos gaargogorogas 3000 agacagorogastra coaragorogas as 2000 agacagorogas agacagoros casosectoros gaargogoros casosectoros casos 3000 agacagorogas agacagoros casos 3000 agacagoros casos casos

0.950 verbeosõfi főiojajajók o javerbeve verbefere vejverbeve javerbeve javerben jav

tacttggtgg cacataaact catgagcttt gaggatgttc tgttagtatt treagetgtt 2940 грегостоя составоват дагогатого гоставого дагогосод дегодовос 2880 cagaguitge aggiaccata cagaaactor tigaggaaag cacacatoti iggaattaca 2820 двяявесьсе двяседердь стерендась саддядсяда адтердаяся тандеатудет 2760 caagcactga aagataagaa agaactagaa ggtgctggga agatcgctac tgaagcaata 2700 tradeaattg tacceateat tgcaatagea ggagttgttg aaatgaaaat gtrgtctgga 2640 aatottggga caggaataat tatatootto atotatggtt ggcaactaac actgttacto 2580 decidences coresedade repadding soldening respects described адтудуться атдассстая завсассаст ддадсатьдя стасоаддсь суссавьдат 2460 дадатостся ссаядоддог содатасату уттесодат соатустову воадуатуту ottggaatta tttottttat tacattttto ottoagggt toacatttgg caaagotgga 2340 аттуатуато студаваевая всудсяний вубаветой тетовотать устородого 2280 ggaggcotgc aaccagcatt tgcaataata ttttcaaaga ttataggggt ttttacaaga 2220 аадотавать тадотуальну достильно детория сатьство сатьяталь 2160 оставтасся даврастог судатования вспостося стесстего вазратель 2100 ссаятавува вавдатсвас тодтадуват усоортубать своимуссов адвоидавая 2040 дагдаатсся ваядтдават тдагдсстту даадустт саявтдаттс аядатссвут 1980 Successive researches Englanness notionence announced announced

0.9

09

7

7.

τ

T

AO 02/02/03 FCJ/ED02/00127

creeredrad racricedes radosdedro sedasdosra dosodosros dosdordora 3/80

S6/#7

```
0.9
                                                     адсояделья садемодамы ветогомым гомеда
 opdesorigg gosergato carcordaso draordarda recradadar darrordira eoo
 Freetacta ereactast faccadatas erracesas addatadaca daradesaca 240
 cacgiotaco agoarggoot gactggotto chaggocagg tgaccogott ogiggodac 480
 sandassas seradadaca baradadar cercadadar coddorsas seradaces 420
 cagocoacgg cagadatac chargagada troaccada trgocaccag cetgitigag 360
 ягсдоддаса всягсяясса всдстятаяс гованатрос вдассятарь довосного 300
 droscorrad crondossoc redosdossoc schaddoshid caldesdad dorodossoc Nati
 recedence edoyadayay dayadarday dagaradara coordacay cocadayara T80
 reference addedender ageecaggae acadaggaegg recorded cracger IZO
                                                                                                                                nς
   ತ್ತದೆರಿಂದ್ದರವಿದೆ ವಿವರಕ್ಷಕವಿನಂದ ಅವಿವರಂದರು ಪಡೆದುವುದು ವಿರವಿವಕ್ಷಕ್ಷಣದ ಕೊಂಡುವುದರ ೯೦
                                                                                                             < 400 P>
                                                                                                      TI89IN <OIE>
                                                                                                           <305> Bak
                                                                                                                                 SĐ
                                                                                                                   <3002>
                                                                                           <213> Homo sapiens
                                                                                                          <SIS> DNY
                                                                                                           9E9 <TTZ>
                                                                                                                                 ΩĐ
                                                                                                             <5.T0> 35
           rereating tatioatatt attiatitta tacttacata aagattitgt accagugg
cardadoces radagedoc creares creered raccaciar aracida 1500
                                                                                                                                 32
crerdasaac agcrarcre caagtrofg tgaageagaa gagaaagge ggaggaagge 1200
esdeceder dededscere sadecedede decasecere cedadeceres depercess II40
ocrorotico cridicadina coddidiaco corredece recorodice cocedeces 1080
cracessids cracedscr aradadadac screecer adsocesse crassice into
  orderector deddddeede coercrace ddeceedeec recredeec creerere
                                                                                                                                 3.0
  ggccgcgrrd graccccrd crargegras garddcrara accacccada cordgardrc 900
 sasdacede cascodoce aatgegoosa catgoocaco egggada cercagoseg 840
 argaateaat greeggeage caceggeact cacgaaccga aaaaccaaag ctatatggta 780
  addsscracs cocstadsta crocrotass asascritoc tostigacta coasagocco 720
  040 pasogloges alibipacog coppiasepes ecopiolass apirobegol colascocio
  proceeded acqueocot coacticoty analyciga acacacca atgracyay 600
  nwiderface decreeced raderariae recorreced deracesed coesariae
  087 ecologica eferbacke efecologica efecologica efectoria
  ರಿರ್ಡಿಂಚರಂತರ ತಂತ್ರದೇಶಿರ್ವರ ಗಡಿತಡಿತದಿದ್ದ ರಚಿರುತ್ತದೆದ್ದು ಕನ್ನು
  adorgenced decaddends escensine edecedes secredased esentenceds 360
                                                                                                                                 0.2
  scradcreds sagresced correcced arranged aarradecre aracseced 300
  ರೇಶ್ವದಿಗೆ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಕಾರ್ಯಕ್ಷಣಗಳ ಕಾರ್ಯಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಗಣಗಳ ಪ್ರಕ್ಷಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣಗಳ ಪ್ರಕ್ರಣ
  ್ವಾರೆಡಿಕೊಂಡುವ ಅಂದ್ಯಾದ್ಯಂತರ ಡಿಕಾಂಕಾರ್ಯದ ದೇಶಿಂದಿಂದ್ದಾರೆ ದೇಶಿಂತಾರು ಅರ್ಥಿಕಾರಿಕಾರಿದ ಕರ್ತಿತಿ ಕರ್ತಿಗಳ ಸ್ಥಾರ್ಣ ಕ್ರಾರ್ಡಿಕಿಸಿಕ
  radadacerac adracerace araresasec escadadaer accararada sasaracace 150
   siddlicaco caccacide accacided enacidence acacerdoan cocadecee en
                                                                                                                                 ST.
                                                                                                              TE <00#>
                                                                                                   <3T0> XW000535
                     <305> UPAR (urokinase-type plasminogen activator receptor)
                                                                                                                                 OT.
                                                                                           <213> Homo sapiens
                                                                                                           ANG <SIS>
                                                                                                          SIET <TIZ>
                                                                                                              <570> 37
                                                                                                                                 9
gcacagaaag gcatotatte troaatggto agrgfcoagg otggaacaaa gcgccagtga 3840
```

<510> 33

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 25/95

```
<211> 579
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> Bax alpha
     <310> L22473
     <400> 33
10
     atggacgggt ccqqqqaqca gcccagaggc qgggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
     aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcaggggg aatggggggg 120
     gaggcacccg agetggcect ggacccggtg ceteaggatg cgtecaccaa gaagetgage 180
     gagtgtetea agegeategg ggaegaactg gaeagtaaca tggagetgea gaggatgatt 240
     geogeogtgg acacagacte ecceegagag gtetttttee gagtggeage tgacatgttt 300
15 totgacggca acttomactg gggccgggtt gtcgcccttt totactttgc cagcamactg 360
     gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggacggc 480
     ctectetect actitiggae geceaegtgg cagacegtga ceatetttgt ggegggagtg 540
     ctcaccgcct cgctcaccat ctggaagaag atgggctga
20
     <210> 34
     <211> 657
     <212> DNA
25
     <213> Homo sapiens
     ~3 nn ~
     <302> Bax beta
     <310> L22474
30
     atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
      aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
     gaggcacccg agctggccct ggacccggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
     gagtgtetca agegeategg ggaegaactg gaeagtaaca tggagetgea gaggatgatt 240
     geogeogtgg acacagacte ecceegagag gtetttttee gagtggeage tgacatgttt 300
     tetgacggca acttcaactg gggccgggtt gtcgcccttt tetactttgc cagcaaactg 360
     gtgctcaagg ccctgtgcac caaggtgccg gaactgatca gaaccatcat gggctggaca 420
     ttggacttcc tccgggagcg gctgttgggc tggatccaag accagggtgg ttgggtgaga 480
40
     ctcctcaagc ctcctcaccc ccaccaccgc gccctcacca ccgcccctgc cccaccqtcc 540
     ctgcccccg ccactcctct gggaccctgg gccttctgga gcaggtcaca gtggtgccct 600
     ctccccatct tcagatcatc agatgtggtc tataatgcgt tttccttacg tgtctga
45
     <210> 35
     <211> 432
      <212> DNA
     <213> Homo sapiens
50
    <300>
     <302> Bax delta
      <310> U19599
     <400> 35
55
     atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
      aagacagggg coettttgct toaggggatg attgccgccg tggacacaga ctccccccga 120
     gaggtetttt teegagtgge agetgaeatg ttttetgaeg geaactteaa etggggeegg 180
     gttgtegeee ttttetactt tgccagcaaa ctggtgetca aggecetgtg caccaaggtg 240
     coggaactga toagaaccat catgggotgg acattggact toctcoggga goggotgttg 300
     ggctggatcc aagaccaggg tggttgggac ggcctcctct cctactttgg gacgcccacg 360
60
      tggcagaccg tgaccatett tgtggcggga gtgctcaccg cctcgctcac catctggaag 420
                                                                          432
     aagatgggct ga
```

WO 02/055693 PCT/EP02/00152 26/95

```
<210> 36
    <211> 495
    <212> DNA
    <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> Bax epsolin
10
    <310> AF007826
     <400> 36
     atggacgggt ccggggagca gcccagaggc ggggggccca ccagctctga gcagatcatg 60
    aagacagggg cccttttgct tcagggtttc atccaggatc gagcagggcg aatggggggg 120
    gaggcacccg agctggcct ggacccggtg cctcaggatg cgtccaccaa gaagctgagc 180
    gagtgtetea agegeategg ggacgaactg gacagtaaca tggagetgea gaggatgatt 240
     gccgccgtgg acacagactc cccccgagag gtctttttcc gagtggcagc tgacatgttt 300
     totgacggca acttoaactg gggccgggtt gtcgcccttt totactttgc cagcaaactg 360
    gtgctcaagg ctgqcgtgaa atggcgtgat ctgggctcac tgcaacctct gcctcctggg 420
20
     ttcaagcgat tcacctgcct cagcatccca aggagctggg attacaggcc ctgtgcacca 480
     aggtgccgga actga
     <210> 37
25
     <211> 582
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
30
    <302> bcl-w
     <310> U59747
     <400> 37
     atggcgaccc cagcctcggc cccagacaca cgggctctgg tggcagactt tgtaggttat 60
35
     aagotgagge agaagggtta tgtotgtgga gotggoocog gggagggccc agcagctgac 120
     cogotgoacc aagcoatgog ggcagotgga gatgagttog agaccogott coggogoacc 180
     ttetetgate tggeggetea getgeatgtg acceeagget eageceagea acgetteace 240
     caggtctccg acgaactttt tcaagggggc cccaactggg gccgccttgt agccttcttt 300
     gtotttgggg ctgcactgtg tgctgagagt gtcaacaagg agatggaacc actggtggga 360
40
     caagtgcagg agtggatggt ggcctacctg gagacgcggc tggctgactg gatccacagc 420
     agtgggggct gggcggagtt cacagctcta tacggggacg gggccctgga ggaggcgcgg 480
     cgtctgcggg aggggaactg ggcatcagtg aggacagtgc tgacgggggc cgtggcactg 540
     ggggccctgg taactgtagg ggcctttttt gctagcaagt ga
45
     <210> 38
     <211> 2481
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
50
     <300>
     <302> HIF-alpha
     <310> U22431
55
     <400> 38
     atggagggcg ccggcggcgc gaacgacaag aaaaagataa gttctgaacg tcgaaaagaa 60
     aagtetegag atgeageeag ateteggega agtaaagaat etgaagtttt ttatgagett 120
     geteateagt tgccacttcc acataatgtg agttcgcatc ttgataaggc ctctqtgatg 180
     aggettacca teagetattt gegtgtgagg aaacttetgg atgetggtga tittggatatt 240
60
     gaagatgaca tgaaagcaca gatgaattgc ttttatttga aagcettgga tggttttgtt 300
     atggttctca cagatgatgg tgacatgatt tacatttctg ataatgtgaa caaatacatg 360
     ggattaactc agtttgaact aactggacac agtgtgtttg attttactca tccatgtgac 420
```

catgaggaaa tgagagaaat gcttacacac agaaatggcc ttgtgaaaaa gggtaaagaa 480 caaaacacac agcgaagctt ttttctcaga atgaagtgta ccctaactag ccgaggaaga 540 actatgaaca taaagtotgo aacatggaag gtattgcact gcacaggoca cattcacgta 600 tatgatacca acagtaacca acctcagtgt gggtataaga aaccacctat gacctgcttg 660 gtgctgattt gtgaacccat tcctcaccca tcaaatattg aaattccttt agatagcaag 720 actiticctica giogacacag cotggatatg asattiticti attigigatga asquattacc 780 gaattgatgg gatatgagee agaagaactt ttaggeeget caatttatga atattateat 840 getttggaet etgateatet gaecaaaact cateatgata tgtttaetaa aggaeaagte 900 accacaggac agtacaggat gcttgccaaa agaggtggat atgtctgggt tgaaactcaa 960 1.0 gcaactgtca tatataacac caagaattot caaccacagt gcattgtatg tgtgaattac 1020 gttgtgagtg gtattattca gcacgacttg attttctccc ttcaacaaac agaatgtgtc 1080 cttaaaccgg ttgaatcttc agatatgaaa atgactcagc tattcaccaa agttgaatca 1140 gaagatacaa gtagcctctt tgacaaactt aagaaggaac ctgatgcttt aactttgctg 1200 gccccagccg ctggagacac aatcatatct ttagattttg gcagcaacga cacagaaact 1260 15 gatgaccage aacttgagga agtaccatta tataatgatg taatgctccc ctcacccaac 1320 gaaaaattac agaatataaa tttqqcaatq tctccattac ccaccqctqa aacqccaaaq 1380 ccacttcgaa gtagtgctga ccctgcactc aatcaagaag ttgcattaaa attagaacca 1440 aatccagagt cactggaact ttcttttacc atgccccaga ttcaggatca gacacctagt 1500 ccttccgatg gaagcactag acaaagttca cctgagccta atagtcccag tgaatattgt 1560 2.0 ttttatgtgg atagtgatat ggtcaatgaa ttcaagttgg aattggtaga aaaacttttt 1620 gctgaagaca cagaagcaaa gaacccattt tctactcagg acacagattt agacttggag 1680 atgttagetc cctatatecc aatggatgat gactteeagt tacgtteett egateagttg 1740 tcaccattag aaagcagttc cgcaagccct gaaagcgcaa gtcctcaaag cacagttaca 1800 gtattccagc agactcaaat acaagaacct actgctaatg ccaccactac cactgccacc 1860 25 actgatgaat taaaaacagt gacaaaagac cgtatggaag acattaaaat attgattgca 1920 tetecatete etacecacat acataaagaa actactagtg ccacateate accatataga 1980 gatactcaaa gtcggacagc ctcaccaaac agagcaggaa aaggagtcat agaacagaca 2040 gaaaaatctc atccaagaag ccctaacgtg ttatctgtcg ctttgagtca aagaactaca 2100 gttcctgagg aagaactaaa tccaaagata ctagctttgc agaatgctca gagaaagcga 2160 30 aaaatggaac atgatggttc actttttcaa gcagtaggaa ttggaacatt attacagcag 2220 ccagacgate atgcagetac tacatcactt tettggaaac gtgtaaaagg atgcaaatet 2280 agtgaacaga atggaatgga gcaaaagaca attattttaa taccetetga tttagcatgt 2340 agactgctgg ggcaatcaat ggatgaaagt ggattaccac agctgaccag ttatgattgt 2400 gaagttaatg ctcctataca aggcagcaga aacctactgc agggtgaaga attactcaga 2460 35 getttggate aagttaactg a <210> 39 <211> 481 40 <212> DNA <213> Homo sapiens <300> <302> ID1 45 <310> X77956 <400> 39 atgaaagtcg ccagtggcag caccgccacc gecgccgcgg gecccagetg cgcgctgaag 60 geeggeaaga cagegagegg tgegggegag gtggtgeget gtetgtetga geagagegtg 120 50 gccatctege gctgcegggg cgccggggeg cgcctgcctg ccctqctgga cgagcagcag 180 gtaaacgtgc tgctctacga catgaacggc tgttactcac gcctcaagga gctggtgccc 240 accetgeece agaacegeaa ggtgageaag gtggagatte tecageacgt categactae 300 atcagggacc ttcagttgga gctgaactcg gaatccgaag ttgggacccc cgggggccga 360 qggctgccgg tccgggctcc gctcaqcacc ctcaacggcg agatcaqcgc cctgacggcc 420 55 gaggeggeat gegtteetge ggaegatege atettgtgte getgaatggt gaaaaaaaa 480 481 <210> 40

60

<211> 110 <212> DNA <213> Homo sapiens 28/95

```
<300>
     <302> ID2B
     <310> M96843
 5
     <400> 40
     tgaaagcett cagtcocgtg aggtccatta ggaaaaacag cctgttggac caccgcctgg 60
     gcatctccca gagcaaaacc ccggtggatg acctgatgag cctgctgtaa
10
     <210> 41
     <211> 486
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
15
     <300>
     <302> ID4
     <310> Y07958
20
     <400> 41
     atgaaggegg tgageeeggt gegeeeeteg ggeegeaagg egeegteggg etgeggegge 60
     ggggagetgg egetgegetg cetggeegag caeggeeaca geetgggtgg eteegeagee 120
     gcggcggcgg cggcggcggc agcgcgctgt aaggcggccg aggcggcggc cgacgagccg 180
     gegetgtgee tgeagtgega tatgaaegae tgetatagee geetgeggag getggtgeee 240
25
     accatocogo ccaacaagaa agtcagcaaa gtggagatco tgcagcacgt tatcgactac 300
     atcotggaco tgcagotggo gotggagacg caccoggoco tgotgaggoa gocaccacog 360
     cccgcgccgc cacaccaccc ggccgggacc tgtccagccg cgccgccgcg gaccccgctc 420
     actgegetea acacegacee ggeeggegeg gtgaacaage agggegacag cattetgtge 480
                                                                        486
     cactaa
3.0
     <210> 42
     <211> 462
     <212> DNA
35
     <213> Homo sapiens
      <300>
     <302> IGF1
     <310> NM000618
40
     <400> 42
     atgggaaaaa tcagcagtct tccaacccaa ttatttaagt gctgcttttg tgatttcttg 60
     aaggtgaaga tgcacacat gtcctcctcg catctcttct acctggcgct gtgcctgctc 120
     accttcacca getetgecae ggetggaceg gagacgetet geggggetga getggtggat 180
45
     getetteagt tegtgtgtgg agacagggge ttttatttea acaageeeac agggtatgge 240
     tccagcagtc ggagggggcc tcagacaggc atcgtggatg agtgctgctt ccggagctgt 300
     gatetaagga ggetggagat gtattgegea eccetcaage etgeeaagte agetegetet 360
     gtoogtgooc agegocacac egacatgooc aagacocaga aggaagtaca titgaagaac 420
     gcaagtagag ggagtgcagg aaacaagaac tacaggatgt ag
                                                                        462
50
     <210> 43
     <211> 591
     <212> DNA
55
     <213> Homo sapiens
     <300>
      <302> PDGFA
     <310> NM002607
60
      <400> 43
      atgaggacet tggettgeet getgeteete ggetgeggat acetegeeea tgttetggee 60
```

```
crasscada recacandas daradessada deradeeser seseestad daecreess ISOO
daggeorace eacedcocae tgreetgigg treasagaes accosacce gggegeor 1080
                                                                                                                                                                              0.9
дядарадася сисрисиясь расранасра сироданась администрации 1020
  саддагдаая аддосатова сагоасодгд дтгдададсд догасдгдод догосогддда 960
  decodadrias assacredas gaecraeaec recaargres esgagagres gaargaecat 900
  grancegact techerega tatgeettae cacateeget ceateetgea cateeceagt 840
  ರ್ಷಿಣಿದಿಗಿದ್ದು ಆರ್ಥ್ಯಂಡಿಕಾಗಿದ್ದ ಚಿಕ್ಕಾರಂದಂ ರವಿರಾಕ್ಷಕ್ಕಾರ ವಿಧನಿಸಿದಿದ್ದರು ವಿಶ್ವದಿಗಳು
                                                                                                                                                                              99
  dracedecta radrecace adardadae areacetea rargettar gareagaat 720
  rergardeer acraturera cadactecas grucoateca teaacutere turgaacutea 660
  адгагоггра вадасадава срасврорае вавосовося годадання довадарова 600
  сводадавада ваддодовод редовордого доссоората вроизодого 240
  даватавогд адаговосат госатдоода дтавовдаес своядогдди ддидаевогд 480
  condended confidence concourse dendocdedd secretices confidence to
  googgaged goroccarda goradasdaca dardadadag sacadacrora carcrificha 360
  receeded rdecesser decessors serdddered sesedddeds sperpppdc 300
  ರ್ವಿಧ್ವರನಿರಿತ್ವ ನಿರ್ಕಾರ್ವಿಂದ ನಿರಕ್ಷದಿಂದ ಕ್ರಾಪ್ತನಿ ಕ್ರಾಪ್ತನಿ ಕ್ರಾಪ್ತನಿ ಕ್ರಾಪ್ತನಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರ್ಟಿಯ ಕ್ರಾಪ್ತನಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರ್ಟಿಯ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರ್ಟಿಯ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕಾರಿಗಳ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರು ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಿಗಳ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರಕ್ಷ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನಿರ್ಕರಣ ನ
  dederrated reservations addressed dereaded dereadates edereadated 180
                                                                                                                                                                              St
  crocratres recedence negationer chadacerda reaccused coadadace ISO
    gradadere eaglaracay accydered accepsed acayacider arracare eo
                                                                                                                                                    55 <005>
                                                                                                                                      064E00WX <0TE>
                                                                                                                                                                              ΟĐ
                                                                                                                                           <305> EDGEKB
                                                                                                                                                           <005>
                                                                                                                            suardes owoH <EIZ>
                                                                                                                                                ANG <SIS>
                                                                                                                                                                              32
                                                                                                                                                TT6T <TTZ>
                                                                                                                                                   SF <0TZ>
  825
                                          дасягоддся гадассогос адассоддой двадасядог гостдеяя
                                                                                                                                                                              ٥٤
  адсадгрсся согроярся дадададая дадассагра вадасарода сардарддар 480
  adoreded ecederaced crodosdec rorderded dracerrae decadarroc 450
  decediador scarcatro rerdecides arrascoria recepidadas adadascoria seo
  ಆಳಂದೆಕಡೆದಿಕಾಡ ಅಂಕಾರೋಧಿಕರ ಡಿರ್ಡಿಧಿಕೆದಿಕಾಡ ನಿರ್ದೇಶ್ಯ ಕ್ಷಾಣೆಕಾರಿದ್ದಾರೆ ಕ್ಷಾಣೆಕರಣಗಳು
  condocted cycological ididdycics dycestidost scaradala cycongres 540
                                                                                                                                                                              97
  conddecast atasaagag tratgaaaa attoacodg acttoctgaa gagtgaccat 180
  adidadocad adasdadaco crocificas caccigagia adatigiga gaatotgoig 120
    seddoossad cedscoseda escesdas decescasas cosedaess sedoedassa en
                                                                                                                                                    ₱₱ <00₱>
                                                                                                                                                                              20
                                                                                                                                      899E00WX <0TE>
                                                                                                                                           <305> EDGEEY
                                                                                                                                                           <005>
                                                                                                                            <SI3> Homo asptens
                                                                                                                                                                              ST
                                                                                                                                                 <ZIZ> DNA
                                                                                                                                                 <STT> 258
                                                                                                                                                    <5.70> 66
                                 всоясичесь годинествия принцента видентина в подражения и
  явдосяяяя дяяваданай ссядардяда дрададана эрградана сдосрасаса 240
  седссогосс додгосятся содоядодго выдардасся видардаятя сароядаяя 480
  coccolided radeadles scacedesc dacracede sescasdes parested 450
  dreattaged agaitected gagicaggic gaccesact cogecaact cetgatetgg 360
                                                                                                                                                                              S
  controlled adaption of condedition of controlled deceded and controlled and contr
  восядостда дадоговода дугосводое вогаздовту туссодадая додуссоту 240
  атсосудувае сесадодает себудадата дастосутая удадудадда тесттеруда 180
  ನಿಶ್ವರಕ್ಷಣದ ಕರ್ನುದ್ದದ್ದರೆ ರತ್ತಕ್ಷನ್ನಿರುತ್ತದ ರಾವಕ್ಷನಿರ್ವಧನ ಆದಂತರ್ವರ ನಿಶ್ವರಕ್ಷಣ ನಿಶ್ವರಕ್ಷಣದ ಕ್ರಮ ಸ್ಥಾರ್ಥ
```

```
actttctaca gaccctactt cagaattgtt cgatttgacg tctcagcaat ggagaagaat 420
     gettecaatt tggtgaaage agagtteaga gtetttegtt tgcagaacce aaaagecaga 480
     gtgcctgaac aacggattga gctatatcag attctcaagt ccaaagattt aacatctcca 540
     acccagoget acatogacag caaagttgtg aaaacaagag cagaaggoga atggotetec 600
   ttegatgtaa ctgatgetgt teatgaatgg cttcaccata aagacaggaa cctgggattt 660
     aaaataaget tacaetgtee etgetgeact tttgtaccat ctaataatta catcateeca 720
     aataaaagtg aagaactaga agcaagattt gcaggtattg atggcacctc cacatatacc 780
     aqtqqtqatc aqaaactat aaaqtccact aqqaaaaaaa acaqtqqqaa qaccccacat 840
     ctcctgctaa tqttattqcc ctcctacaga cttgagtcac aacagaccaa ccggcggaag 900
10
     aagogtgett tggatgegge ctattgettt agaaatgtge aggataattg etgeetaegt 960
     ccactttaca tigatttcaa gagggatcta gggtggaaat ggatacacga acccaaaggg 1020
     tacaatgcca acttetgtgc tggagcatgc ccgtatttat ggagttcaga cactcagcac 1080
     agcagggtcc tgagcttata taataccata aatccagaag catctgcttc tccttgctgc 1140
     giqtcccaaq attiaqaacc tctaaccatt ctctactaca ttqgcaaaac acccaaqatt 1200
15
    gaacagettt ctaatatgat tgtaaagtet tgcaaatgca getaa
                                                                       1245
     <210> 48
     <211> 1239
20
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> TGFbeta3
25
     <310> XM007417
     <400> 48
     atgaagatgc acttgcaaag ggctctggtg gtcctggccc tgctgaactt tgccacggtc 60
     agostototo tgtocacttg caccaccttg gasttoggcc acatcaagaa gaagagggtg 120
30
     gaagccatta ggggacagat cttgagcaag ctcaggctca ccagcccccc tgagccaacg 180
     gtgatgaccc acgtecccta tcaggtcctg gccctttaca acagcacccg ggagctgctg 240
     gaggagatgc atggggagag ggaggaaggc tgcacccagg aaaacaccga gtcggaatac 300
     tatgecaaag aaatccataa attegacatg atccaggggc tggeggagca caacgaactg 360
     gctgtctgcc ctaaaggaat tacctccaag gttttccgct tcaatgtgtc ctcagtggag 420
35
     aaaaatagaa ccaacctatt ccqaqcaqaa ttccqqqtct tqcqqqtqcc caaccccagc 480
     tctaagcgga atgagcagag gatcgagctc ttccagatcc ttcggccaga tgagcacatt 540
     gccaaacagc gctatatogg tggcaagaat ctgcccacac ggggcactgc cgagtggctg 600
     teetttgatg teactgacae totgegtgag tggetgttga gaagagagte caacttaggt 660
     ctagaaatca gcattcactg tocatgtcac acctttcagc ccaatggaga tatcctggaa 720
40
     aacattcacg aggtgatgga aatcaaattc aaaggcgtgg acaatgagga tgaccatggc 780
     cgtggagate tggggcgcct caagaagcag aaggatcacc acaaccctca tctaatcctc 840
     atgatgattc ccccacaccg gctcgacaac ccgggccagg ggggtcagag gaagaagcgg 900
     gctttggaca ccaattactg cttccgcaac ttggaggaga actgctgtgt gcgcccctc 960
     tacattgact tccgacagga tctgggctgg aagtgggtcc atgaacctaa gggctactat 1020
45
     gccaacttct gctcaggccc ttgcccatac ctccgcagtg cagacacaac ccacagcacg 1080
     gtgctgggac tgtacaacac tctgaaccct gaagcatctg cctcgccttg ctgcgtgccc 1140
     caggacctgg agcccctgac catcctgtac tatgttggga ggacccccaa agtggagcag 1200
     ctctccaaca tggtggtgaa gtcttgtaaa tgtagctga
                                                                       1239
50
     <210> 49
     <211> 1704
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
     <300>
     <302> TGFbetaR2
     <310> XM003094
     <400> 49
     atgggteggg ggetgeteag gggeetgtgg cegetgeaea tegteetgtg gaegegtate 60
     gecageaega teccacegea egtteagaag teggttaata acgacatgat agteaetgae 120
```

60

<310> X00588 <400> 51

```
aacaacqqtq caqtcaaqtt tccacaactq tqtaaatttt qtqatqtqag attttccacc 180
     tgtgacaacc aqaaatcctg catgagcaac tgcagcatca cctccatctg tgagaagcca 240
     caggaagtot qtgtggctgt atggagaaag aatgacgaga acataacact agagacagtt 300
     tgccatgacc ccaageteec ctaccatgac tttattetgg aagatgetge ttetecaaag 360
    tgcattatga aggaaaaaaa aaagcctggt gagactttct tcatgtgttc ctgtagctct 420
     gatgagtgca atgacaacat catcttctca gaagaatata acaccagcaa tcctgacttg 480
     ttgctagtca tatttcaagt gacaggcatc agcctcctgc caccactggg agttgccata 540
     totgtoatca toatottota otgotacogo gttaacoggo agcagaagot gagttoaaco 600
     tgggaaaccg gcaagacgcg gaagctcatg gagttcagcg agcactgtgc catcatcctg 660 gaagatgacc gctctgacat cagctccacg tgtgccaaca acatcaacca caacacagag 720
10
     ctgctgccca ttgagctgga caccctggtg gggaaaggtc gctttgctga ggtctataag 780
     qccaaqctqa aqcaqaacac ttcaqaqcaq tttqaqacaq tqqcaqtcaa qatctttccc 840
     tatgaggagt atgestettg gaagasagag aaggasatet tetsagasat saatstgaag 900
     catgagaaca tactccagtt cctgacggct gaggagcgga agacggagtt ggggaaacaa 960
15
     tactggctga tcaccgcctt ccacgccaag ggcaacctac aggagtacct gacgcgcat 1020
     gtcatcagct gggaggacct gcgcaagctg ggcagctccc tcgcccgggg gattgctcac 1080
     ctccacagtg atcacactcc atgtgggagg cccaagatgc ccatcgtgca cagggacctc 1140
     aaqaqctcca atatcctcqt qaaqaacqac ctaacctqct qcctqttgtga ctttgggctt 1200
     tecetqeqte tqqaccetae tetqtetqtq gatgacetqg etaacagtgg gcaggtggga 1260
20
     actgcaagat acatgctcc agaagtccta gaatccagga tgaatttgga gaatgttgag 1320
     teetteaage agacegatgt ctactecatg getetggtge tetgggaaat gacatetege 1380
     tgtaatgcag tgggagaagt aaaagattat gagcctccat ttggttccaa ggtgcgggag 1440
     cacccetyty tegaaagcat gaaggacaac gtyttgagag ategagggeg accagaaatt 1500
     cccagettet ggetcaacca ccagggeate cagatggtgt gtgagacgtt gactgagtgc 1560
25
     tgggaccacg acccagaggc ccgtctcaca gcccagtgtg tggcagaacg cttcagtgag 1620
     ctggagcatc tggacaggct ctcggggagg agctgctcgg aggagaagat tcctgaagac 1680
     ggctccctaa acactaccaa atag
30
     <210> 50
     <211> 609
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
35
     <300>
     <302> TGFbeta3
     <310 > XM001924
     <400> 50
40
     atqtctcatt acaccattat tgagaatatt tgtcctaaag atgaatctgt gaaattctac 60
     agtoccaaga gagtgcactt toctatoccg caagctgaca tggataagaa gcgattcagc 120
     titgtettea ageetgtett caacacetea etgetettte tacagtgtga getgaegetg 180
     tgtacgaaga tggagaagca cccccagaag ttgcctaagt gtgtgcctcc tgacgaagcc 240
     tgcacctcgc tggacgcctc gataatctgg gccatgatgc agaataagaa gacgttcact 300
45
     aagccccttg ctgtgatcca ccatgaagca gaatctaaag aaaaaggtcc aagcatgaag 360
     gaaccaaatc caatttctcc accaattttc catggtctgg acaccctaac cgtgatgggc 420
     attgcgtttg cagcctttgt gatcggagca ctcctgacgg gggccttgtg gtacatctat 480
     totoacacag gggagacago aggaaggcag caagtococa cotococgoc agcotoggaa 540
     aacagcagtg ctgcccacag categgeage acgcagagca egeettgete cagcagcage 600
50
     acqqcctaq
     <210> 51
     <211> 3633
55
      <212> DNA
      <213> Homo sapiens
      <300>
     <302> EGFR
```

| E E 9 E | | | 263 | rattggagca | הרמחרהממרר | הרפרשמש | |
|---------|---------------|------------|-------------------------|------------|------------|-------------|-----|
| 3600 | อาดิดิดิยหาออ | агдсадааса | всадстдава | raagggcccc | asoseoffae | веробрено | 0.9 |
| | | | dsctaccago | | | | 00 |
| | | | FFGdscsdcc | | | | |
| | | | scracearad | | | | |
| | | | cacaatcagc | | | | |
| 3300 | гсссввандд | accageccge | даарасараа | cccsdraccr | acaccttcct | sacstagacg | 99 |
| 3540 | дясрдяваяс | csddcdcccr | гсядясссся | acastacage | darrarracs | ваддаядяся | |
| | | | дарадавард | | | | |
| | | | cddscrcccc | | | | |
| | | | araasracca | | | | |
| | | | sdrccracag | | | | 09 |
| | | | ардассадад | | | | |
| | | | резераевра | | | | |
| | | | dsacgeetee | | | | |
| | | | ddatccaagc | | | | |
| | | | tatacccacc | | | | 95 |
| | | | gcagaaggag | | | | |
| | | | древадатся | | | | |
| | | | car cacrtaa | | | | |
| | | | tecesagtace | | | | |
| | | | cagctcatgc | | | | 0⊅ |
| | | | авссссовся | | | | |
| | | | acatotocga | | | | |
| | | | fagateceag | | | | |
| | | | двастсявая | | | | |
| | | | cotottacac | | | | 35 |
| | | | cdccscsccc | | | | |
| | | | aradaaaccc ccsaacccc | | | | |
| | | | desdardeed | | | | |
| | | | racarcasas | | | | 0.0 |
| | | | rdcacaggac | | | | 3.0 |
| | | | dagaactotg | | | | |
| 1620 | | | casaacsaaa | | | | |
| | | | rececedada | | | | |
| OOST | | | асаадсааса | | | | 52 |
| 0##T | | | саедсяять | | | | 30 |
| 1380 | | | caccacces | | | | |
| 1350 | | | вадсвасард | | | | |
| | | | сседавався | | | | |
| | | | двасрадаря | | | | 20 |
| OFTT | | | эгосгдоода | | | | 0.0 |
| J080 | асасттсява | сдаататта | асавасдося | οροφορορο | аасставада | аағағғааға | |
| T050 | гаасддааса | асваядедед | adaccracc | двядрадав | дсяядрдряя | decddcdfcc | |
| | | | рарадарса | | | | |
| 006 | | | рдсдрдаядя | | | | SI |
| 078 | | | аассссасса | | | | |
| 087 | | | tgccgcaaat | | | | |
| 720 | | | tgetgeeaca | | | | |
| 099 | | | accaaaatca | | | | |
| 009 | | | gatecaaget | | | | OΤ |
| 075 | | | gactttctca | | | | |
| 087 | | | адсвасавсс | | | | |
| | | | ddactgaagg | | | | |
| | | | postosigue | | | | |
| 300 | | | attgccctca | | | | 9 |
| | | | cagaggaatt | | | | |
| | | | crccsdsdds | | | | |
| | | | rdccssddcs | | | | |
| 09 | actetacea | tactanctac | crccrddcdc | Cadadasaca | CCCCCCCCC | atacasaaats | |

33/62 AO 07/022693 BC.I/ED0Z/00127

<2II> 3768 <2I0> 52

<212> DNA <213> Homo sapiens

09

99

09

95

ОÐ

32

30

52

50

SI

OI

9

| | | | | | тетаседете | |
|-------|--------------------|------------|-------------------|------------|------------------------|--------------------------|
| | | | | | agegetttgt | |
| | | | | | aatgtcggcc | |
| | | | | | cccccatctg | |
| | | | | | atgggatccc | |
| | | | | | atgtgtggag | |
| | | | | | tgcccatcaa | |
| | | | | | rcadacraac | |
| | | | | | aaascreaac | |
| | | | | | астадтаратья | |
| | | | | | acraccrorr | |
| | | | | | ασσεροράα | |
| | | | | | асвавдваат | |
| | | | | | адаасдсдаа | |
| 2220 | catetggate | tctacaaggg | rrrddcscad | atctggcgct | ядарасреда | aggaaggtga |
| | | | | | dødcdø¢dcc | |
| | | | | | agtacacgat | |
| 2040 | ಶರದಿರಿದ್ದರಿಗಳು | resteasgeg | rrradasrcc | მმმმმგნმგი | ραβραβραρ | агрордорда |
| 086T | 38£38££38c | ρεστοτας | crascarces | agccagccct | ссдядсядяд | aaccacca |
| | | | | | agcettgece | |
| 1860 | адасдадад | adaagtttcc | atgcccatct | αστοτοτοσ | гдяяяссгдя | cccsdcaappa |
| J800 | aacccacfac | ασεροτασαρ | зяддясссрс | гдсссясся | αραβαραβα | dcrascesar |
| 0ラムエ | raasccaasa | ρασοράτες | засадоссад | гсядссссяд | чссс равед | ρεβοοθερο |
| J680 | csagcsccgc | atgtgaatgc | cccsdddadr | асядадасрс | accaraçec _f | acadaadaac |
| Te50 | ccsddsdfdc | ροσεροβάθα | гасядссядр | агагагсяяс | адсссяссся | гаааарссва |
| 09ST | задасяс рас | raracacca | Edccaccagc | aaacccaacc | агагааасая | deddecded _£ |
| OOST | csaccggccs | гссясясрдс | cssgctctgc | dsaccegese | ναορορρε | ccccdddscc |
| 07#T | dcscscddfd | ροτηροτίση | aacacccacc | catccaccat | дуседдоссе | ccadaceaca |
| T380 | чс рдяддая | aacracacrc | ядсгадсгад | асгадасярс | ccccacada | recrederda |
| T350 | csstggcgcc | gaattctgca | эгссааааэс | cccacaacs | гсггссядяя | decerceded |
| TS 00 | csdcctdcct | cscddccdds | расатствая | аддерассея | аададарсас | дядясредда |
| TSOO | ccssgtgttt | csasacsacc | ccdccccadc | csacsctgcc | acceagacte | cccdscdddd |
| OFIT | accaaraac | radestrect | гггддачдсс | caagaagatc | ггасгаасга | acccaggage |
| OBOT | садъдссват | адасядрряс | caracaaras | dasdcscffd | деседдасяр | агагасгега |
| | craraccas | ರ್ವಿಚರ್ವಿ | rarasasara, | sacacagcgg | сядяддягад | deddcdscsd |
| 096 | дсясяяссяя | τοροοοβηση | raceccarca | cardaarcc | грестасуда | tacaactacc |
| 006 | 2022622262 | decaracase | rrcddcdccs | ccddrgrgcg | scccdsddd | rccargccca |
| 078 | cecarrasa | всвасасада | craarcsccr | ccacceacc | агдэдсгася | saraacsrcr saraacsrcr |
| 084 | cffcaaccac | ccfdccfccg | дясрдссрад | csagcactct | дсясдадссс | асрассавср |
| 0.7.4 | гдядсядрар | scracraccs | cracccscra | cssddddccs | araccacea | accaaraacr |
| 099 | csctgtctgt | dccfdscdcd | dattgtcaga | dsdffcfdsd | асрадававя | adereceder |
| 009 | дасдедеяд | ασεβερορο | decedecace | ccactctcgg | гадасассаа | ctcacactga |
| 075 | ссядсрадаср | асаадаасаа | gacatottee | перадана | аддасасдар | crcracracc |
| | | | | | дссрава | |
| 420 | ರ್ಡಿಡಿಡಿಕಿಕ್ಕಾರಿ | csddsddccr | 333335555 | ccccdccscs | acaataccac | десседседа |
| | | | | | desecosder | |
| | | | | | racresreac | |
| | | | | | эссрдоссяс | |
| | | | | | всатдствов | |
| | | | | | sagtgtgcac | |
| | | | | | Gagcordra | |
| | | | | | | ZS <00#> |
| | | | | | | |
| | | | | | 877 | <310 NW004 |
| | | | | | | <305> EKBBS |
| | | | | | | <3005> |
| | | | | | | |

agcorrraa grocarearo regalacate cocalegaco agggraaror regegerori 1980 saccidador codocorcas corscosarr adasosors srodacosod radasdocad 1950 dedocadaso radecorada coradacera desdosdeda addecesco adosacoraca Teen sredoccord ddcosdedco cosrddrord sossecseds sdcrededds edrededord Isno ತಂದಾರಿಯೊಳ್ಳಾರಿದೆ ದಂದರಾವಿಕಾದಂ ಅರವಾರಿವಿಗಳು ಕರ್ಮವಾಗಿ ಕರ್ಮದ್ಯಾಗಿ ಪ್ರಸ್ತಿಗಳು sagigiting thatigates gascatings coascotita aspactage caalgagits 1680 sedadadada adrradases accoesare raceserra eraroreser adraeradar 1620 scorroddda cededocore raceddacre caerradora eedrecede cordoreded I200 ರಿನಿರಿತಕಾರಿಕರ ಅಂತರಂತರಿತರ ರತ್ತಿರಿಗಳುವರ ತರ್ಮಕಾರನಿಗಳ ನಿರ್ವಹಿಸುವ ಕರಿತಿ ಕರ್ಮನಿಕ್ಕರ ಕರಿತಿ седсеясяся дедаддосяя дасросяные выдедданду соорьдандя сассеные 1440 decedence edacadament described describe adactorate edecadament deddescard dreiddiace redescard dardacades sodidarea ceedracat cradadaces edoraciac cescradade arecesera cossadaser arecer 1200 accepted attrooper againered craderest raeges coadaaaa 1700 cradecosta cooscettat saggetgotg ggactatge eagggteate tetgeaget 1140 0201 Debinende eensebiol beorieede eedeeld 566ebine e661616666 dedeceded reeddaydor reegdador ddorodddad corradayd racageges

006 reveninire procedinire personanti precipitati conception conception observance per personanti con conception conception conception con conception conception conception conception con conception conception

986T

<511> 1437 <210> 54

corred

09

ОĐ

PCT/EP02/00152

```
<212> DNA
     <213> Homo sapiens
     < 300 >
    <302> ERBB4
     <310> XM002260
     <400> 54
     atgatgtacc tggaagaaag acgactcgtt catcgggatt tggcagcccg taatgtctta 60
10
     gtgaaatctc caaaccatgt gaaaatcaca gattttgggc tagccagact cttggaagga 120
     gatgaaaaag agtacaatgc tgatggagga aagatgccaa ttaaatggat ggctctggag 180
     tgtatacatt acaggaaatt cacccatcag agtgacgttt ggagctatgg agttactata 240
     tgggaactga tgacctttgg aggaaaaccc tatgatggaa ttccaacgcg agaaatccct 300
     gatttattaq aqaaaggaqa acgtttgcct cagcctccca tctgcactat tqacgtttac 360
     atgqtcatgg tcaaatgttg gatgattgat gctgacagta gacctaaatt taaggaactg 420
     getgetgagt tttcaaggat ggetegagae cetcaaagat acetagttat teagggtgat 480
     gategtatga agetteecag tecaaatgac ageaagttet tteagaatet ettggatgaa 540
     gaggatttgg aagatatgat ggatgetgag gagtacttgg teeetcagge tttcaacate 600
     ccacctccca tctatacttc cagagcaaga attgactcga ataggagtga aattggacac 660
20
     agecetecte etgeetacae ecceatgtea ggaaaceagt ttgtataceg agatggaggt 720
     tttqctqctg aacaaqqagt qtctqtgccc tacagagccc caactagcac aattccagaa 780
     getectgtgg cacagggtge tactgetgag attittgatg actectgetg taatggcace 840
     ctacgcaagc cagtggcacc ccatgtccaa gaggacagta gcacccagag gtacagtgct 900
     gaccccaccg tgtttgcccc agaacggagc ccacgaggag agctggatga ggaaggttac 960
25
     atgactocta tgcgagacaa acccaaacaa gaatacctga atccagtgga ggagaaccct 1020
     tttgtttctc ggagaaaaaa tggagacctt caagcattgg ataatcccga atatcacaat 1080
     gcatccaatg gtccacccaa ggccgaggat gagtatgtga atgagccact gtacctcaac 1140
     acctttgcca acaccttggg aaaagctgag tacctgaaga acaacatact gtcaatgcca 1200
     gagaaggcca agaaagcgtt tgacaaccct gactactgga accacagcct gccacctcgg 1260
3.0
     agcaccette agcacceaga etacetgeag gagtacagea caaaatattt ttataaacag 1320
     aatqqqcqqa tccqqcctat tqtqqcagaq aatcctgaat acctctctga gttctccctg 1380
     aagccaggca ctgtgctgcc gcctccacct tacagacacc ggaatactgt ggtgtaa 1437
35
     <210> 55
     <211> 627
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
40
    <300>
     <302> FGF10
     <310> NM004465
     <400> 55
45
     atgtqqaaat qqatactqac acattqtqcc tcagcctttc cccacctqcc cggctqctgc 60
     tgctgctgct ttttgttgct gttcttggtg tcttccgtcc ctgtcacctg ccaagccctt 120
     ggtcaggaca tggtgtcacc agaggccacc aactettett ceteeteett eteeteet 180
     tecagegegg gaaggeatgt geggagetac aatcacette aaggagatgt cegetggaga 240
     aagctattct ctttcaccaa qtactttctc aagattqaqa agaacqqqaa qqtcaqcqqq 300
50
     accaagaagg agaactgccc gtacagcatc ctggagataa catcagtaga aatcggagtt 360
     qttqccqtca aagccattaa caqcaactat tacttagcca tqaacaagaa ggggaaactc 420
     tatggeteaa aagaatttaa caatgaetgt aagetgaagg agaggataga ggaaaatgga 480
     tacaatacct atgcatcatt taactggcag cataatggga ggcaaatgta tgtggcattg 540
     aatggaaaag gagctccaag gagaggacag aaaacacgaa ggaaaaacac ctctgctcac 600
55
     tttcttccaa tggtggtaca ctcatag
```

<210> 56 <211> 679 <21.2> DNA

60 <213> Homo sapiens WO 02/055693 PCT/EP02/00152

```
<300>
     <302> FGF11
     <310> XM008660
     <400> 56
     aatggeggeg etggecagta qeetgateeq qeagaaqegq qaqgteegeg ageeeggggg 60
     cageeggeeg gtgteggege ageggegegt gtgteecege ggeaceaagt ceetttgeea 120
     gaagcagete eteateetge tgtccaaggt gegactgtge ggggggggge cegegggec 180
     ggaccgcggc ccggagcctc agctcaaagg catcgtcacc aaactgttct gccgccaggg 240
     tttctacctc caggogaatc ccgacggaag catccagggc accccagagg ataccagctc 300
     cttcacccac ttcaacctga tccctgtggg cctccgtgtg gtcaccatcc agagcgccaa 360
     gctgggtcac tacatggcca tgaatgctga gggactgctc tacagttcgc cgcatttcac 420
     agctgagtgt cgctttaagg agtgtgtctt tgagaattac tacgtcctgt acgcctctgc 480
     tetetacege cagegtegtt etggeeggge etggtacete ggeetggaca aggagggea 540
15
     ggtcatgaag ggaaaccgag ttaagaagac caaggcagct gcccactttc tqcccaagct 600
     cottggaggtg gocatgtacc aggagcottc totccacagt gtccccgagg cotcccttc 660
     cagtececct geceectga
20
     <210> 57
     <211> 732
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
25
     <300>
     <302> FGF12
     <310> NM021032
     <400> 57
3.0
     atggctgcgg cgatagccag ctccttgatc cggcagaagc ggcaggcgag ggagtccaac 60
     agegacegag tgteggeete caagegeege teeageeeca geaaagaegg gegeteeetg 120
     tgcgagaggc acgtcctcgg ggtgttcagc aaagtgcgct tctgcagcgg ccgcaagagg 180
     coggtgaggc ggagaccaga accccagctc aaagggattg tgacaaggtt attcagccag 240
     cagggatact tectgeagat geacceagat ggtaceattg atgggaceaa ggacgaaaac 300
35
     agegactaca etetetteaa tetaatteee gigggeetge gigtagigge cateeaagga 360
     gtgaaggcta gcctctatgt ggccatgaat ggtgaaggct atctctacag ttcagatgtt 420
     ttcactccag aatgcaaatt caaggaatct gtgtttgaaa actactatgt gatctattct 480
     tocacactgt accgccaqca agaatcaqqc cgaqcttqgt ttctgggact caataaaqaa 540
     ggtcaaatta tgaaggggaa cagagtgaag aaaaccaagc cctcatcaca ttttgtaccg 600
40
    aaacctattg aagtgtgtat gtacagagaa ccatcgctac atgaaattgg agaaaaacaa 660
     gggcgttcaa ggaaaagttc tggaacacca accatgaatg gaggcaaagt tgtgaatcaa 720
     gattcaacat ag
45
     <210> 58
     <211> 738
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
50
     <300>
     <302> FGF13
     <310> XM010269
     <400> 58
55
     atggeggegg ctategecag etegeteate egteagaaga ggcaageeeg egagegegag 60
     aaatccaacg cctgcaagtg tgtcagcagc cccagcaaag gcaagaccag ctgcgacaaa 120
     aacaagttaa atgtotttto cogggtoaaa otottoggot coaagaagag gogoagaaga 180
     agaccagago ctcagottaa gggtatagtt accaagotat acagocgaca aggotaccac 240
     ttgcagctgc aggcggatgg aaccattgat ggcaccaaag atgaggacag cacttacact 300
60
     ctgtttaacc tcatccctgt gggtctgcga gtggtggcta tccaaggagt tcaaaccaag 360
     ctgtacttgg caatgaacag tgagggatac ttgtacacct cggaactttt cacacctgag 420
     tgcaaattca aagaatcagt gtttgaaaat tattatgtga catattcatc aatgatatac 480
```

£69\$\$0/Z0 O.M.

9

| \$6/8€ |
|--------|
| |
| |

```
<211> e24
<210> 26
 8 E L
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                свсявтдаят свясдтад
 addreccesa ceaagageag aagtgtetet ggegtgetga aeggaggeaa atecatgage 720
 дедассятаг ясяядаядсе ясоястальный принцентальный п
аваддоваес атдідавадая давозадсог доздоговіг гісідосіва восвосідава 600
 carceaceac sarceadaca edadafarr cradarcas ecesegação edadarcera eço
```

| | 200046 | Drene | +000000000 | 22 12222 112 | PPD 42 EPD 44 | ppoenetote | 22121212 | 09 |
|-----|----------------|-------|------------|--------------|---------------|------------|----------|----|
| | <005> | 69 | | | | | | |
| 51 | <300> <305> | | | | | | | |
| 0 T | <513> <515> | ANG | suəţdes | | | | | |

| | | | 41221enetp | | | | |
|------------|------------|------------|-------------|------------|------------|-------------------|---|
| 075 | газасдасас | datacaggac | ccccdddadd | адасддесса | сссрдаясяя | гаттасатия | |
| 480 | эдэдэдэсэд | atteggaete | сгдрасваяс | гдосговясс | acaacaccta | двяяяседде | 9 |
| 450 | всядсьсдвя | rrrrccdddg | carassarara | дваясьсяся | ведадьсавя | adagaacccc | |
| 360 | dsscas | асстаддаат | ροραβοσεραρ | aaaaaaaac | resdesreed | агаааасгая | |
| 300 | csdcccddcc | гадаядграр | греддачесс | ccscsdccdc | cccdccscds | açacecadas | |
| 340 | сяясадсяса | agatettece | гростосрад | ccacsccaac | вдогоряста | იმმიმიიმიი | |
| 08T | aaaasrccra | сссяссрдяя | seagactteg | гддоговосо | saccaceaca | э рсдэддда | 0 |
| T50 | ссрадассяя | £daacdagcg | ccsdarrrcc | эдсгдэсгсс | gcgtgccctt | гсгсгаааая | |
| 09 | ορροφορία | агсгасасдд | ггадисгада | cffcgccfcc | гаааааасаг | эдасэдэдд | |

| | | | | | | 05 -010- | 3.0 |
|---|------------|------------|-------------|------------|------------|------------|-----|
| 9 | | | | дсяя | гесастатад | здэдэссгсг | |
| 9 | сгосягдрос | сгаадстдсс | агадагосгр | acceaggeet | ctcactttt | садаватьса | |
| | | | ccccdddadd | | | | |
| | | | rrareseasc | | | | 52 |
| | | | carassarara | | | | |
| | дзягдядсая | эссгаддааг | ροεβασορία | adasacaasc | resdesreed | агаааасгая | |

| 540 180 150 | casaascaac crscsacsaa asaaasccsa | accagtacgt agtaccaact ccgccaccgc | actotytych cotaatttta cagatocycy cytoycatot qacacotty | 20000000000000000000000000000000000000 | 93c9c3c9 cc39cc93cc 933333939 | acto sacto | tgtcas gececa | SÐ |
|-------------------|--|--|---|--|-------------------------------------|---------------|------------------|-----|
| | | | | | | 09 | <005> | 07 |
| | | | | | 918 | XMOOE | <370> | |
| | | | | | | EGET. | <302> | |
| | | | | | | | <3005> | |
| | | | | | _ | | | 3 2 |
| | | | | | sapiens | | <213> | |
| | | | | | | ANG | <212> | |
| | | | | | | | <5112> | |
| | | | | | | 09 | <570> | |

| 159 | Б | ссстаясата | caacccaac | ರ್ಡಿಕ್ಟೇಕ್ | ассадуссяя | десссеяссь | |
|-----|-----------|------------|------------|----------------------|------------|------------|-----|
| | | | | | ccffccccaa | | 09 |
| | | | | | desdecdees | | |
| | | | | | cccddcscds | | |
| | | | | | dcsasgactg | | |
| | | | | | argaaaata | | |
| | | | | | ccaageteat | | S 7 |
| | | | | | agcacgtgca | | |
| 180 | ರ್ಧಶರಶರಿತ | адгассааст | csdstccdcd | ಡಿ ತ ಡಿಂತಡಿದಿ | ccdsccsdct | ddcdccsrds | |
| | | | | | | | |

| | | <3005> | |
|---------|------|--------|----|
| sapiens | ошон | <5.73> | |
| | ANG | <212> | |
| | ₹79 | <5JJ> | 99 |
| | Τ9 | <5.TC> | |

```
ANG <SIS>
                                                                                                                                                                                                                   TZ9 <TTZ>
                                                                                                                                                                                                                                                          09
                                                                                                                                                                                                                       45 <012>
                                                                                                                    ροσδοροσικός τουράσουση τουράδησηση έδα
EIS
್ವಾರೆಡಿದ್ದರಿಗಳಿಗೆ ಅರಾವರಿಕಾರಿಗಳಿಗೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರಾಗಿ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರು ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರೆ ಕೊಡ್ಡಿದ್ದರ
ngagacadac goggacaca cacacaga cacadacaca accadadaca accagacaca
dacadeerer geddareded gerergege dradgerdeg darreeddag dedegrede
aradacarca radreseres sacsararea resaderrer scaradees deseaganda 300
ರೈಡಿಂತರೆಗೆರಿಂತ ಎಂಡಿಂದರಿಗೆ ಎಂಡುವರಿಕೆ ಕೊಡ್ಡು ಬಿಡ್ಡು ಬಿಡ್ಡಿ ಬ
cacradadão desparação escarações françasta dedidação eddedão Ten
                                                                                                                                                                                                                                                                 09
acadassocc casacacac acadagasca cacsacesca cacsacadas aaacaacaa
 gracacedee deerdrader addeerdace raderderde radedeadde accadageace en
                                                                                                                                                                                                                        99 <00%>
                                                                                                                                                                                                   T42600MX <0TE>
                                                                                                                                                                                                                                                                 95
                                                                                                                                                                                                              <305> EGESS
                                                                                                                                                                                                                                   <005>
                                                                                                                                                                                     <SI3> HOWO SSDIEUS
                                                                                                                                                                                                                   <SIS> DNY
                                                                                                                                                                                                                                                                 07
                                                                                                                                                                                                                   <211> 213
                                                                                                                                                                                                                        99 <0TZ>
                                                                                                                                 сядадосдвя дососядоря сдорросрдя
059
                                                                                                                                                                                                                                                                 95
cradececce sacceccas raradaderee readssecere rasaestaar adaseeree eoo
cosdereder regreger secondaced ecocodese recoddedec secondssire
adocrocada racecadas edadeseceda roccosceca addescarda ecocadade ego
racedorpos addedoras rorpaedes adepeneers rresosabo odeedoces 420
procededce sacadaceds radadacece recadesta recepteds cortasade 360
                                                                                                                                                                                                                                                                 nε
ccdcsdccds ಶತರಂದ್ರದರಿತ ನಿಂದರಿಗೆ ಕ್ಷಾರ್ಡಿಕ ಸಂಪತ್ತಿಸಲಾಗಿ ಕ್ಷಣ್ಣ ಕ್ಷಣಣಣ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣ್ಣ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗಳಿಗೆ ಕ್ಷಣಗೆ ಕ
сгадзядятся ададайдагад дусадагадай адсасгаста эссядядсь сдяянагого 540
dddddcceed rocddceddd dreccrae ecederiaeid cocedcedec edeedcocec Tan
cfcctgctgg gagcctgcca ggcacaccc atccctgact coagtcctct cctgcaattc 120
  ягадясьсад водвавосод денодвасво новадясьде даденноста донадонади во
                                                                                                                                                                                                                                                                 52
                                                                                                                                                                                                                        99 <007>
                                                                                                                                                                                                   001600WX <01E>
                                                                                                                                                                                                              <305> EGEST
                                                                                                                                                                                                                                   <3002>
                                                                                                                                                                                                                                                                 0.2
                                                                                                                                                                                     <2J3> Homo septens
                                                                                                                                                                                                                   <SIS> DNA
                                                                                                                                                                                                                   <SII> e30
                                                                                                                                                                                                                        99 <0TZ>
                                                                                                                                                                                                                                                           SI
                                                                                                         ссядвятгдг ясяяддяссг ясгдягдгас ясггдя
teceagagge ateagaaatt tacacattte ttacetagae cagtggatee agaaagagtt 600
scradccdcs ddrsrrrdr ddcscrrssc seedscades crcceedada radcdcceda 240
                                                                                                                                                                                                                                                                 OT
deficial sededates acres escreta especial granting granting and sededades
ardasidad saggadar crafddarca dagasarca criccdaard carcorata 470
ner ebbasser candidater sababababa seabababa cesconda are
осодноддся додрасядад сясосодсяд дясоясядсь рогроддзя спрадянго 300
gecadospos racaccados desderers raceaesed derreceses desdereca 340
ತಡೆತತಿಂದಿಂದಿದೆ ರಡಿತತಿಂದಿರುವ ರವಿರಂಧದಿರುವ ದಿನಿಕಾರಣಿಗಳು ಪಡಿತವಾಗ ನಿರ್ದಾಪಕ್ಷ ಕ್ರಾ
aradarrede serreceare decrecadee addayacade edecacracr addeayacae 150
  ягадогосог гадоодаядь сдададогог стадададась дадассадона во
```

#9 <00#>

<213 > Homo sapiens

41/95

<300>

```
<300>
     <302> FGF4
     <310> NM002007
 5
     <400> 67
     atgtcggggc ccgggacggc cqcqgtagcg ctgctcccqg cggtcctgct ggccttgctg 60
     gegeetigg eggeegag gggegege geaccaetg caccaacgg cacgetggag 120
     geogagetgg agegeegetg ggagageetg gtggegetet egttggegeg cetgeeggtg 180
     gcagcgcagc ccaaggaggc ggccgtccag agcggcgccg gcgactacct gctgggcatc 240
10
     aagoggotgo ggoggotota otgoaacgtg ggoatcggot tocacctoca ggogotocco 300
     gacggeegea teggeggege geacgeggac accegegaca geetgetgga getetegeee 360
     gtggagcggg gcgtggtgag catcttcggc gtggccagcc ggttcttcgt ggccatgagc 420
     aggaagggca aggtctatgg ctcqcccttc ttcaccqatg agtqcacgtt caaggagatt 480
15
     ctccttccca acaactacaa cqcctacqag tcctacaagt accccggcat gttcatcgcc 540
     ctgagcaaga atgggaagac caagaagggg aaccgagtgt cgcccaccat gaaggtcacc 600
     cactteetee ceaggetgtg a
20
     <210> 68
     <211> 597
     <212> DNA
     <213> Homo sapiens
25
     <300>
     <302> FGF6
     <310> NM020996
30
     atgtcccqqq qaqcaqqacq tctqcaqqqc acgctgtggg ctctcgtctt cctaggcatc 60
     ctagtgggca tggtggtgcc ctcgcctgca ggcacccgtg ccaacaacac gctgctggac 120
     tegaggggct ggggcaccct getgtccagg tetegegegg ggctagetgg agagattgcc 180
     ggggtgaact gggaaagtgg ctatttggtg gggatcaagc ggcagcggag gctctactgc 240
     aacgtgggca tcggctttca cctccaggtg ctccccgacg gccggatcag cgggacccac 300
     gaggagaacc cctacagcct gctggaaatt tccactgtgg agcgaggcgt ggtgagtctc 360
     tttggagtga gaagtgeect ettegttgee atgaacagta aaggaagatt gtacgcaacg 420
     cccagcttcc aagaagaatg caagttcaga gaaaccctcc tgcccaacaa ttacaatgcc 480 tacgagtcag acttgtacca agggacctac attgccctga gcaaatacgg acgggtaaag 540
     cggggcagca aggtgtcccc gatcatgact gtcactcatt tccttcccag gatctaa
40
     <210> 69
     <211> 150
     <212> DNA
45
     <213> Homo sapiens
     <300>
      <302> FGF7
     <310> XM007559
50
      <400> 69
      atqtcttqqc aatqcacttc atacacaatq actaatctat actqtqatqa tttqactcaa 60
      aaggagaaaa gaaattatgt agttttcaat totgattoot attoacottt tgtttatgaa 120
                                                                           150
     togaaagett totocaaaat atacatataa
55
     <210> 70
     <211> 628
     <212> DNA
60
     <213> Homo sapiens
```

| 7040 7080 | dasgetages gasgatages gasgatages gasgetages | tggcctccaa acaatgtgat ataaaagac accggatcta | atggagtate gtgacagagg atcgactact gcattatteg | cagccacaac ggcccgaggc gaatgtcctg cattcaccac ggcacccgag ggtgctcctg | cctaccagga tggcagccag tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacggga tcgcacgga tcgcacgga tcgcacgga tcgcacga tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgca tcgcacga tcgca | gracedagace gaceteggec gaceteggec cgacetgcce | 09 |
|------------------------------|--|--|--|--|---|---|----|
| 7240 7680 7620 7620 | accccedada arrafacerc arragasa arragasa arragasa | адатдтеда тдатданда атддтосстт аддосоддад | gragorgaga graecgorgg fgcscgcraga gracraccaga | cracreage cracreas cracres accas cracreas cracreage crac | aacccaaccg acttgtcaga tcatcaacct cctccaaggg | gacaaggaca acagagaaga cataagaata gtgagagtag | 99 |
| 7440 7380 7380 | 99ccaagage gaactct999 agcaggggtc actggtctta | tgcacaagct gtgcatccat ctcccatgct ctcgggacag | cagatggctg gctgactcca tccagtggga tcgggactgc | ottocaego aacagtgtot acggototoc agacootogo | agaagagtga gcagacaggt ttcggccatc agcttcccga | agtggtacca atccctctgg gttcttctgg tctgagtatg | 05 |
| 1740 1080 1050 | тассассвас удадтатасу соттотора соттототототототототототототототототото | стадаедства вадаедсяда сатадттаве зестадава | trgaagactg gtctcctttg catcactctg tcgccctgt | tgtccagatc cttaagaaat cggactctcc agtgatgacc ctcctgcatg | aggegeete geagceete geaggeege | 99cccagaca tacccagacgg tgcctggcgg | 97 |
| 720 720 660 | gactetge geageagg geaggaggg taaggtgtac | дсятсятват втанада доссятост вдетсята вдетсята вдетсята | gcccctgga attgtggaga tcccctcacc agcaacgtgg | 99ccc9ccc9c c9cgcsgcgg 99ccccgggt coagcggccs | 9aggctacaa acaagggcaa agctggatgt acaaaacagt | cacagaattg gtgccctctg cacacatacc ttgcccgcca | 07 |
| 095 085 025 | tgtttcagat ggagaaagaa cccagaaag atgccttcc | totocgtosa cotottosas attagacato tgaagttosa | accacctact gatgatgact gtagctccat gccagacag | gggcagtgat cogtatgcc agtgccggct agtgccggct | gcagccctc cctcggagga ccaaaccaaa aattgcatgc | tgcgtaacca gctctcccct acagataaca atggaaaga | 38 |
| TSO | 29599859 209998695 20908695 20908695 | 20039993000 0000000000000000000000000000 | gcccagccct ctgcagcttc gtgcagctgg | сстстстдд достдаасаа достдасстд достдасстд достдас достда достда достда достда достда достда достда достда достда дос достра дос дос дос дос дос до дос дос до дос до до до до до до до до д д до д до до | ccccgacctt tggtccaccc tcaactggct | 2019899948 90190095 9495001969 909898999 | 30 |
| | | | | | | <700> LT <300> LGEKT <300> | 52 |
| | | | | | suəţdes | IT <012> 4012> 2469 ANG <212> 0moH <612> | 50 |
| | | | | ataagatgg ttttacctag aaagttga | ttcacacatt | | Sī |
| 480 450 300 | tatcagtat ggatgaatga tgesaagtt tgestgaag | attotggaat ctotacotog tgtgtattoa tagcacgtgg | cegatttege ggacagtgga aacccaagag aaacctatat | actgeaggae aagaecae teegaagegt teegaaaae cagaaaaae cagaaaaae | 993263993 66996349936 6696436936 699636369 | tactatccag agcagtgggag gaagagaag cgaagaaac | οτ |
| 780 750 | гадарсадго газададаг | agtgaccacc ttggatcatt | ggttttgtta | ttgggaacta ggggaccgc ggggaccgc | addopococs approcess | gaatgtgccc cgaagcaggg | S |
| | | | | | SOT | <302> FGF9 | |

45/62
AO 05/022693 45/62
CAJED05/00125

| 540∂ | | | | | | ರತಿರತಿರುತ್ತ | 09 |
|------|-------------------|------------|--------------------------|------------|------------|-------------|----|
| | | | teeageteet | | | | |
| | | | gccagcagca | | | | |
| | | | tctgaggagt | | | | |
| | | | ccccadaddc | | | | |
| | | | cccccacact | | | | 99 |
| | | | сседдсядсс | | | | |
| | | | gacgtgtggt gacgtgtggt | | | | |
| | | | cfgccfgfga | | | | |
| | | | гггааасгаа | | | | |
| | | | cadagecceaa | | | | 09 |
| | | | tectgegeet | | | | |
| | | | gacctcagcc | | | | |
| | | | ಡಿತ್ತಾಗಿದ್ದರಿಂದ | | | | |
| | | | aagaacatca | | | | |
| | | | ರ್ವಿಚಿತ್ರವಿಕ್ | | | | 97 |
| | | | ccfdcccddc | | | | |
| | | | aagcccctag | | | | |
| | | | agtotagato | | | | |
| | | | tecetagtae | | | | |
| | | | cdcttccctc | | | | 05 |
| | | | caradasada | | | | |
| | | | atectgtacg | | | | |
| | | | ctaccagagg | | | | |
| | | | tacacctgcc | | | | |
| | | | aatageteag | | | | 32 |
| | | | dacsacsacr | | | | |
| | | | tgcaaggtgt | | | | |
| | | | cracaggccg | | | | |
| 720 | | | ggcagcatcc | | | | |
| | | | atggagagcg | | | | 30 |
| | | | tttcatgggg | | | | |
| | | | cactgtccag | | | | |
| | | | caccccagc | | | | |
| | | | aagtcccata | | | | |
| | | | cagaatetea | | | | 52 |
| | | | tteetaeetg | | | | |
| | | | agtegeetgg | | | | |
| 180 | | | cagcctgigc | | | | |
| | | | asaccctacc | | | | |
| 09 | teccaatetta | raccraaacc | cracrasara | arradadarc | tacaqacat | | 20 |
| | | | | | | <400 > 72 | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | <3T0> XW003 | |
| | | | | | • | <302> FGFR4 | |
| | | | | | | <3005> | ST |
| | | | | | | | |
| | | | | | sapiens | <213> Homo | |
| | | | | | | <212> DNA | |
| | | | | | | <211> 2409 | |
| | | | | | | <5T0> 15 | OΤ |
| | | | | | | | |
| 40x- | | | | | | -666- | |
| 2469 | | 66 | -6 | | | caccacpa | |
| | | | ccedcccedc | | | | _ |
| | | | argcccccgg graccccgg | | | | 9 |
| | | | gragaagace | | | | |
| | | | atgatgatga | | | | |
| | | | aagctgctga | | | | |
| 0315 | P = DD 1 5 2 DD 2 | enthnespag | enthorthoss | 24444nespp | tacctatacs | Tannonns1 | |
| | | | | | | | |

```
ರಿಡಿತರಿತರಿಗಳು ಪ್ರಕರ್ಮದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರತ್ಯಕ್ಷಣಗಳು ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣಗಳು ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕ್ಷಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರ್ಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಗ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕರಣದ ಪ್ರಕ್ಷದ ಪ್ರಕ್
     derdaders rescentrat theregain adapteded addecadors recorrast eng
     satgtaacte cretgaeatt tgaagaagtt ccctacagtg aattagaaa tggcaacgt 540
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               0.9
     ಂಡ್ಯಾಕ್ ಕ್ರಿಡ್ ಕ
     doughdeed decedered doubleserd croscore regingers deschiring 430
     pacadatars crascedse sagaggtage tecasattic atatteging asagegatat 360
     ನಿರ್ದೇಶಕರ ರತ್ಯಕ್ಷನೆಗಳು ತರ್ವಿಗೆ ಕಾರ್ಚಿಕರ ಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣೆಗಳು ಕ್ಷಣೆಗಳು ನಿರ್ವಾಪಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣೆಗಳು ನಿರ್ವಾಪಕ್ಷಣೆ ಕ್ಷಣೆಗಳು ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳು ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಷಣೆಗಳೆ ಕ್ಣ
     coaddacida deceddaada daccaidaad toigacaida cigacaidaa gaagiiciai 240
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               99
     resurging addresger acaaagtae ggetacere cacegaciga coccagaagt 180
     criticated saacotigot tregatuta tergotag totgoggaac ggagoagt 120
       argatetas teadatetas cactegaaga eggitegaata tegitecates teoggggggg 60
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       ₱८ <00₱>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               09
                                                                                                                                                                                                                                                                                                   TTGGRU <0TE>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                   <305> NT3WNP
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       <3002>
                                                                                                                                                                                                                                                                    <233> Homo saptens
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               95
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                <SIS> DNY
                                                                                                                                                                                                                                                                                                             <211> 185₫
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       ₹/ <0IZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               ΩĐ
                                                                                                                                                                                                                                                                                ебара Б66абе6бер
 ordardosas racedodose adardodoce caracedose acadecodora Tego
 araarayraa racraarac yeracracra cracreaca recraaace cycereaca 1930
ಆತಂಕತದಿತಂತ ವಿವಿವಿರುತದಿಂದ ರವ್ಯವಿವಿಧಿವಿಧಿ ರತನೆಕ್ಕಾಡಿದಿತದಿ ತಡಿದ್ದಿದಿದಿಕಂಡ ವಿತರವಿಧಿದಿತತಂ ၂၉೬೦
 მგმგიმმათ მიმიამაშმში იმაიმემმმმ მანემგმშა განემგება 1200
 adoccooler adoccaecar adoccadoca conficerco conscadada racededaca Iten
 cocddorsco cossdrocsr cordodddsc recsrdddor decsddsdos odrddsdoes 1380
 scorportor acaagggoad caaatactgg aaattogada atgagogoot goggatggag 1320
 dropadosada adspeceção epececpses adadaceptes pasacestas edesdecese 1260
 receddedor resedadda dacsesdedr ddsdscoord ddrscoocss decestesdr 1500
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               nε
 sindacacd cosicidate adadeceas adecesses increases adadeseda itan
 orddydoodd dorycogyg docdordyco ydorygddoo rdddoyroco cryrdycodd Togo
 свядясдаго дрегатор гресвяздар диссдорясь дасторгод вдаядодияс 1050
      ತ್ರದೇಕ್ಷಂದ ವಿರುತ್ತದ್ದಾರೆ ವೇದ್ಯವಾಗಿದ್ದರೆ ಅಂದರ್ವಿವಿಕರು ಒಂತರ್ವಿದ್ದರೇ ಆಸಿಕ್ಕಾರ್ಯ
      drarrossada docaderader eradecaste cadesessee dedrecedas essersiece 200
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               52
      adoccessos coracad adsorrads sesdadace racroacad adsastara en
      оддосссовя вдосдадось сосядросяд соссдядося сядядоддос сдясоядряр 180
      cadecedage secadecade cedacepece esacesecse eccesdapad assacesada Jzo
      ರಂತನಿತ್ವಾಗಿ ತನ್ನಿರು ಕೊಡ್ಡು ಕ್ರಿಡಿಸಿ ಕ್ರಿ
     nng porificra cardander caedander condition con accordance considered
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               20
     addendarde recorrace ecocratae regraded careers andarader are
     scrascende seddsssess concenced anddesdede sedsdendad coseddend esn
      adeceades redacadade seccernin decacedera edecepades criciceede 430
      cycddcdycy dorodcodrr rdyrddcyco ddradorrro rddcocyddo cryrrcoor 3en
      дасягосодо гдодосдася даяддаядсь дасягсягда гасгогиндо стогддогис 300
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               GT
     ಶನಿನಿರಾರ್ಥದ ನಿರ್ವಸ್ಥೆ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿಸಿ ನಿರಹಿಸಿ ನಿರಹಿಸಿ ನಿರಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿಸಿ ನಿರಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರ್ವಹಿಸಿ ನಿರಿಸಿ ನಿರವಹಿಸಿ ನಿರವಹಿಸಿ ನಿರಿಸಿ 
      ್ಷಾರ್ವಿಕ್ ಕ್ರಾಂಡ್ ಕ್ರಾಂಡ ಕ್ರಾಂಡ್ ಕ್ರಾಂಡ ಕ್ರಾಂಡ್ ಕ್ರಾರ ಕ್ರಾಂಡ ಕ್ರಾಂಡ್ 
      srdsydodda cccdcrdrdd ddrdccydyc cydrrodddd rycdydrdyy ydccyycord en
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        £4. <00$>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                   <3I0> D8633I
                                                                                                                                                                                                                                                                                                   <305> MISWWB
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        <300>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               S
                                                                                                                                                                                                                                                                     <213> Homo sapiens
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                <SIS> DNW
                                                                                                                                                                                                                                                                                                              9691 <TTZ>
                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        £/ <0TZ>
```

| | | | | | | <211> 1818 <310> 18 | |
|---|---|--|--|---|--|--|--|
| 0747 0891 0790 1780 1780 1780 1780 1750 1750 1750 1750 1750 1750 1750 175 | erapages obsociates obsociates established participants obsociates | acasetacos acaset | coccession de la cocces | desepgeses personant | parposage cospecials c | esecigações secig | |
| Z\$100/Z | bC.L\Eb03 | | S6/S† | | , | E69SS0/70 OM | |

<3IO> WROSISSR <302> MT4MMP <0005> <213> Homo sapiens <SIS> DNW 97.

S4 <007> 9.0

0.9

0.7

ST

OΤ

9

decidacida cacacadas cicacadace darddarcia idacidadda cacadada Texo гадачидата садагадсач догадандар домосовадь воссинать сисадосовд 1200 ordayed couracacra arcadyadar acquary refreeding countries ISON яддсясядда ясссодося сосодосся вдососоры даяддадды соссядсясд 1440 своявления водистрант странадам садорания басастася грассасас 1380 edecedier cedwerresd corecedes daeddesred sederdeer creenadden 1350 crorressa dadacaddra crdddrdrrc saddacaera acgradada addargcocg IS60 ccaccacsac padacadcar adacaccapa pacasacaca ccadadaaca caadagcapa 1500 ಂಡಿಡಿತ್ವಂಡಿಡಿದ ಅಂದ್ರಡಿಕೊಡ್ಡಿದ ಅದ್ಯರ್ಥಿತ ಅವರಿಕ್ಟ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟ್ ಕ್ಷಣ್ಣಿಸ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟ್ರಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ರಾರ್ಡಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷರಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಷ್ ಪ್ರಕ್ಷಿಕ್ಟ್ ಪ್ರಕ್ಟ್ дедасссядя реседдадая засрерсье ресязадся зарясрера дедаставод 1080 09 садгосядса сосодосояд двяддясдра соссясядяр доядоясроя срердясдод тото гогардстс ссясадодся досодядая ссгосогда гдосадядо ссеядясяя эео сасрясававс россорясая ависиявара сасарсрада яворарясав рарасавая эво ardacadera crescreer credeadeca recreesad decedarada rarcedera 840 adderdaece rarrracear adoraces dearrradace ecacerrad arresdaes 180 95 docadares cosserrs caracasa docradeser recacrete adradeses 150 расссерей водосоддой доясодрасс сведсорраг россоддом совосясь еео ರ್ವಿನಿನಿನಿನಿನ ನಿರ್ಣಂತಿನ ಅಕ್ಕಂತಿನ ಆರ್ಕ್ಲಂಕ್ ಕನಿನಿನಿನಿನ ಕ್ಷಾಣಿಕೆ ಕ್ಷಾಣಿಕೆ ಕ್ಷಾಣಿಕ ಕ್ಷಾಣಿಕ ಕ್ಷಣಿಗಳ ಕ್ಷಾಣಿಕ ಕ್ಷಣಿಗ descreating actacgeest caaggeotig agegacatig egecootiga ctrocaegag 540 crarcardas dadrecades arreceseda decresees radadaeseds escadadar 480 ೧೭೪ ೧೯೮೩ರ ೧೯೮೩ರ ಕಂಡಿಂತರಿಕೆ ಕಂಡಿಂತರಿಕೆ ನಿರ್ದೇಶಕ ಕ್ಷಾಣಿಕ್ ನಿರ್ದಾಯಕ್ಕ ನಿರ್ದೇಶಕ ಕ್ಷಾಣಿಕ ನಿರ್ದಾಯಕ್ಕ ನಿರದಾಯಕ್ಕ ನಿರ್ದಾಯಕ್ಕ ನಿರ್ದ decdaddecs coerddecer derdassec coerderder coerdcosds cerecerder sen ordroreedd coepoecedo cerdoedoed rrrddradoo radeeddooso oddoegoord 300 ಕಡಿರ್ದಿಂಡರ್ಡಿ ಕಂದುರೆಂದಂದ ಡಿರ್ದೆಡಿಕುಂದ ಕರ್ಕಾರಣಿಗಿದ ಕಡಿರುದಿರು ಕರ್ಮ ರ್ಡಿಂದಿರಿದ್ದರೆ ಅತ್ಯಂದರಿಂದರ ರಿದರಿದ್ದರು ಶತ್ಯಂದ್ಯಂತರ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಾರಿಕ್ಕಾಗಿ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ ಕ್ಷಣಗಳ 32 ordecderde rdecderdee derderderd erderddede rddddyceed eddddderde ISO sidealades dedesdeed dadsceedde cedecdeece csdddeecdd scienedddd en

догдосчеся гдогдогдог догдосодося сгдроческая додосогдга двездоддос 1800 dedatorace caracace radadoares rereceeda addeeceada eccarabara 1740 and added a control of the control o

```
ರ್ಡಿಂಚರಿಸುವ ಕರ್ಮದೇಶವು ಇಲ್ಲಿ ಅಭಿಕ್ರಾಣಗಳು ಕರ್ಮದೆ ಆರಂಭಿಸುವ ಕರ್ಮದೆ ಕರ್ಮದೇಶವು ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೆ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರಣಗಳು ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರಣಗಳು ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರ್ಮದೇಶವಾಗಿ ಕರಣಗಳು ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರಣಗಳು ಕರಣಗಳಿದ ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳು ಕರಣಗಳಿದ ಕರಣಗಳಿಗೆ ಕರಡು ಕರ್ಮದಾಗಿ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳಿದ ಕರಣಗಳಿಗೆ ಕರಣಗಳಿಗೆ ಕರಡು ಕರಣಗಳಿದ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳಿಗೆ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಡು ಕರಣಗಳಿಸಿದ ಕರಣ
   recorded escention and and an area accorded decerbages directed the
   dececdarde cereddedes dasedrasde erdadedrad serdderdse rederstadr 150
                                                                                                                                                                                                                                     09
     stacadaçãa aderecades peradocaçãa erderecade paereadesse docedeada en
                                                                                                                                                                                 <310> ALIVILLA <015>
                                                                                                                                                                                     <302> MIEWWE
                                                                                                                                                                                                                                     99
                                                                                                                                                                                                           <3005>
                                                                                                                                                                 <213> Homo sapiens
                                                                                                                                                                                            <ZIZ> DNY
                                                                                                                                                                                           689T <TTZ>
                                                                                                                                                                                                                                     09
                                                                                                                                                                                                 <530> 11
REST
                                                                                                                                                              ассендани дадобра
accarcing agricated caagacaggo corcagoong reaccasta conscient
                                                                                                                                                                                                                                     97
secdocdidd codrddres cocordosc crarcocci desconda donddress Teen
садсрдссс вадведведр адвенсина драмония вединаров дадерссард 1800
ячоягосгас агаясгааяг адасгасыс сыданданда гасырсадса данадандад ту∉о
дассадачес чегадачать расччеста чине размения старова старосторо
ссисиддось сссииддадс сресирондо инданидан ириносори гресиния техно
                                                                                                                                                                                                                                     0 7
дяддядсадс аддосясадя сосгадоря осрандоря самодрана данададсярс 1560
cacidades ciardades decerent ricesedada sacalesca acacises con
coccesede radadadet adderder redeceded seddesteds esegdened Teen
десторгов авдугатов драгододой страндовада голосторго 1380
гссгадачада досгасордо содочродно дочасорна чичададосоди радовачар туро
                                                                                                                                                                                                                                     95
гадгрогада дрогасава галосандра саддададсь пососатася дародадсяд 1260
дисадсиист совисисной досстоть сададодая тать гать газаданодо 1200
coccarada caccacada aascadaca cocsescas acsessaca cascacata TTen
acacteceeg teegeagat ceaeteaca teggaagga aacaegage ceageceagg 1080
ARCHI 100010R006 BERCROODE 66101000E 00000000E FOR 10000000E
                                                                                                                                                                                                                                     3.0
    degeconores recastrate describes ascribes dececedes recastrate of
   dracerdada radaceaca doradagera dedegorge acasecega caccercara
  derdedocer daecdoreda eescacceec cerdecadae ecaecoror cordardaco
    proceddood gracerste coordacog addgreddga agaegoog gredgopa
    stdatotttt ttgottotgg tttocatggc gacagotoco catttgatgg agaaggggga 720
    осдисства зададардос арассирди ироничения постанада ддоидиостр
    dedorades cacaderado rerodocea dorrodera randacedes adraeccos enn
    cagaagigga ggcaaaaaca calcacctac agcaticaca actatoccc aaaagigggu 540
    drocetgate acceesett aageegtagg eggagaaca agegetate cetgaetgg 480
    ಂದೆರ್ನಿಂತರಂದ ರೈದ್ಯರೈಗಿರಿಗಳ ಭಂತರಾರತಕಾಡಿ ತ್ಯಾಂಡಿಕರಿಗಳ ಭಾರತಕಾಡಿದ ರೇವ್ಯರೈಗಿಸಲ್
                                                                                                                                                                                                                                     0.7
    седсясьсяя сдаждуссье доадеодог десессаста тускостуры збо
    додсядаясь доставать стагодоста стооттого забастогод досатогодод 300
    ೮೯೦೦ರಿನಿನಂತರ ಅನ್ನುವಿನಂದಿಗೆ ನಿರುವಿನಂದಿ ಪಡಿಸಿದ್ದರು ಅನ್ನುವಿನಂದಿ ಅನಿಯಾಗಿ ಪಡ್ಡಿಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರವಿದ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮುಖ್ಯ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರವಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರಮಿಸಿದ ಪ್ರವಿಸಿದ ಪ
    ರಂದರಿಂದಿರುವುದ ಹಿರುವಿರಂಭರಂದ ಬಿಡಿದಿಂದಿರುವಿರುವ ರಚಿತ್ರವಾಗಿ ಪಡ್ತಿಯ ಪ್ರಕ್ಷಣಗಳು ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಸ್ತಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರಕ್ರಿಸಿದ ಪ್ರಕ್ಷ ಪ್ರ
    adcostacco cacacadasa ccacadacaa arcocadaac aacacaaca acaacaacaaaa
                                                                                                                                                                                                                                      SI
      gracedaday decidadeda cededecated cedadaceda edecideeda accedenta
                                                                                                                                                                                                  94 <007>
                                                                                                                                                                                YSTSOBA <UIE>
                                                                                                                                                                                      <302> MIRWWB
                                                                                                                                                                                                                                      0 T
                                                                                                                                                                                                             <005>
                                                                                                                                                                   <srz> HOWO Bebreus
                                                                                                                                                                                               ANG <SIS>
                                                                                                                                                                                            856T <TTZ>
                                                                                                                                                                                                                                      9
                                                                                                                                                                                                  94 <0TZ>
```

46/95 ACT/EP02/00152

SISI

ceddocorde cdorerde